ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

XI–XII.

MIT FÜNFZEHN FIGUREN IM TEXT UND FÜNF FARBIGEN TAFELN.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1895.

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

DEM ANDENKEN

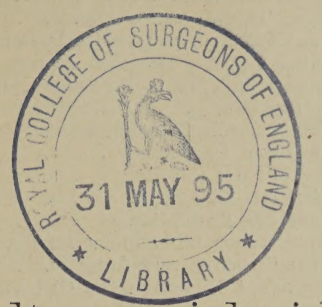
SEINES HOCHVEREHRTEN GÖNNERS UND FREUNDES,

DES ZU BERN VERSTORBENEN

PROFESSOR DR. F. A. FLÜCKIGER

GEWIDMET VOM

HERAUSGEBER.



Inhaltsverzeichniss.

I. Pharmakologische Untersuchungen über Aconitum septentrionale Koelle. Von H. V. Rosendahl.

II. Zur Kenntniss der Hydrastis canadensis und ihrer Alkaloide.

Von Kuno von Bunge.

Seite

III. Ueber die Wirkungsweise zweier Derivate des Guanidins. Von Arthur Jordan.

IV. Zur Kenntniss der Mutterkornvergiftung. Ein Nachtrag von Abraham Grünfeld.



Pharmakologische Untersuchungen über Aconitum septentrionale Koelle.

Von

Dr. H. V. Rosendahl,

Privatdocenten der Pharmakologie in Stockholm.

Mit 8 Figuren im Text.

Die nachstehende Arbeit hat den Zweck, die Lücke, welche durch den Mangel an eingehenderen Untersuchungen unseres nordischen Sturmhutes bisher noch immer in Bezug auf die Pharmakologie des Genus Aconitum geblieben ist, wenigstens theilweise auszufüllen. Da es hierzu natürlich erst einer genaueren pharmakognostischen Prüfung, sowie einer Abscheidung und eines chemischen Studiums der wirksamen Bestandtheile bedurfte, so habe ich mich zunächst diesen Aufgaben unterziehen müssen, und halte es für richtig, die von mir gewonnenen pharmakognostischen und chemischen Ergebnisse in je einem besonderen Abschnitte der nachstehenden Schrift wiederzugeben.

Der weitaus grösste Theil meiner Untersuchungen ist in Dorpat ausgeführt worden, und es ist mir deshalb eine angenehme Pflicht, hier meinen aufrichtigen Dank für das Entgegenkommen auszusprechen, welches mir während meines dortigen Arbeitens von den Herren Professoren G. Dragendorff, R. Kobert und E. Russow, sowie von dem Assistenten Magister N. Cromer zu Theil geworden ist. Herrn Professor R. Tigerstedt in Stockholm bin ich für seinen wohlwollenden Beistand bei einigen Blutdruckversuchen an Kaninchen zu besonderem Danke verpflichtet.

I. Historisches.

Ob die alten Aegypter, deren botanisch-toxikologische Kenntnisse nicht unbedeutend waren, die Gattung Akonit gekannt haben, ist bis jetzt nicht nachzuweisen gewesen. Woenig[1]) führt keine altägyptische Pflanze an, welche man dahin rechnen könnte.

[1]) Woenig, Franz, Die Pflanzen im alten Aegypten (Leipzig 1886).

Unter den stark wirkenden Pflanzen der alten Inder, welche arzneilich gebraucht wurden, führen Royle[1]) und auf ihn gestützt Berendes[2]) eine Namens *Amnita* an, welche sie als Akonit deuten, während andere Forscher, wie Hessler[3]), darin Menispermum cordifolium oder Menispermum glabrum erkennen wollen, ohne dies indessen beweisen zu können. Auf das *Bish* der späteren indischen Zeit komme ich weiter unten zu reden.

Unter den Giften der alten Perser nahm Akonit nach Berendes[4]) eine hervorragende Stelle ein. Ueber spätere persische Angaben über Akonit wird weiter unten die Rede sein.

Die Benennung ἀκόνιτον bei den alten Griechen entspricht keineswegs dem jetzigen botanischen Genus Aconitum, sondern man verstand unter diesem Namen anfangs eine, später mehrere stark giftige oder wenigstens für giftig gehaltene Pflanzen. Der Mythe nach sollte das Akoniton aus dem Gifte des Schaumes hervorgegangen sein, welcher aus dem Rachen des wüthenden Cerberus[5]) floss, als dieser unheimliche Wächter der Unterwelt seinen unfreiwilligen Besuch im Reiche des Lichtes ablegte. Der pflanzenkundigen Hekate[6]) wird die Ehre zugeschrieben, die tödtliche Wirkung des Aconitums entdeckt zu haben. Den Namen leitet Theophrast[7]) von dem Fundorte Ἀκόνη ab. Plinius[8]) theilt hierin die gleiche Ansicht, giebt aber auch einen anderen, weniger annehmbaren Erklärungsgrund an, indem er sagt, dass das Aconitum ebenso sicher tödtlich wirkt, wie der Schleifstein (ἀκόνη) das Eisen schärft. Auf Grund der Mittheilung Xenophon's[9]), dass man die Pfeilspitzen mit Aconitumsaft zu bestreichen pflegte, nimmt Reichenbach[10]) an, dass der Name von akon oder ake abgeleitet ist. Flückiger[11]) schliesslich will in Aconitum eine etymologische Verwandtschaft mit Conium sehen.

Ob die Hippokratiker bereits Kenntniss vom Aconitum hatten oder nicht, lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. In den hippokratischen Schriften, die unserer Zeit hinterlassen worden sind, wird Aconitum nirgends genannt. Dass in diesen Schriften mit κάμμαρον[12]), welches einmal als Fiebermittel angeführt wird, auf Aconitum angespielt werde, wie Sprengel[13]) und Adams[14]) vermuthen, ist wohl

---

1) Royle, J. F., Ein Versuch über das Alterthum der indischen Medicin, übersetzt von Wallach und Heusinger (Cassel 1839).

2) Berendes, J., Die Pharmacie bei den alten Culturvölkern (Halle a. S. 1891), Bd. I, p. 17.

3) Hessler, Franciscus, Susrutas Ayurvédas, id est medicinae systema etc. (Erlangen 1844—1850).

4) l. c. I, p. 37.

5) Plinii Historiae naturalis (Lipsiae 1830), liber XXXVII, p. 122.

6) Diodorus Siculus, liber IV, 45.

7) Sprengel, K., Theophrast's Naturgeschichte der Gewächse übersetzt und erläutert (Altona 1822), tomus I, liber IX, p. 345.

8) Plinii Hist. natur. (Lips. 1830), p. 123.

9) Xenophon. lib. de venat. cap. XI, § 2.

10) Reichenbach, H. G. L., Monographia Generis Aconiti (Leipzig 1820), p. 6.

11) Flückiger, F. A., Pharmakognosie des Pflanzenreichs (Berlin 1881), p. 448.

12) Upman, Hippocrates' sämmtliche Werke (Berlin 1847) III. De locis in homine, p. 167.

13) Sprengel, K., Historia rei herbar. (Amsterdami 1807), I. p. 43.

14) Adams, Fr., The seven books of Paulus Aegineta. Translated from the Greek with a Commentary (London 1847), III. p. 29.

möglich; eine andere Stütze aber giebt es hierfür nicht, ausser dass Dioskorides sein Aconitum Pardalianches mit diesem Namen bezeichnet hat. Foesius[1]) übersetzt es mit medicamentum refrigerans; Dierbach[2]) sieht es als dem Zweifel unterworfen an, inwiefern man hierunter Dioskorides' Kammaron verstehen soll, und erwähnt dann, ohne sich jedoch eine Entscheidung der Frage zuzutrauen, noch eine andere Ansicht, nach welcher das von Hippokrates angeführte κάμμαρον den aus Conium gepressten Saft bedeuten sollte. Raudnitz[3]) und die übrigen Forscher, welche sich mit dieser Frage beschäftigt haben, lassen dieselbe ebenfalls unbeantwortet. Unter allen Umständen erscheint es wenig wahrscheinlich, dass die Hippokratiker mit ihrer nicht unbedeutenden Pflanzenkenntniss nichts von einer Pflanze mit so ausgeprägt giftigen Eigenschaften, wie Theophrast[4]) und Dioskorides[5]) sie dem Aconitum Pardalianches (Syn. Skorpion) zuerkennen, gewusst haben sollten. Eher dürften diese letzteren Verfasser, wie Fraas[6]) meint, sich einer Verwechslung der Eigenschaften der schon von Conrad Gesner[7]) als nicht giftig erklärten, in Griechenland wachsenden Pardalianches und einer italienischen, in Griechenland nicht vorkommenden wirklichen Aconitumspecies schuldig gemacht haben[8]).

Unter den älteren Verfassern wendet Theophrast[9]) zum ersten Mal den Namen Akoniton an und beschreibt darunter ein niedrig bleibendes, grasartiges Kraut, welches am reichlichsten auf den Felsen bei Heraklea angetroffen werde. Die Pflanze sieht er an und für sich für unschädlich an, aber die nussartige Wurzel entwickele bei einer gewissen Behandlung ein tödtliches Gift; die Aerzte, welche diese Verfahrungsweise nicht kännten, wendeten die Wurzel ohne Gefahr als Arzneimittel an. Unter Thelyphonon oder Skorpion[10]) versteht er eine andere Giftpflanze, welche eine skorpionförmige Wurzel und cyclamenförmige Blätter habe und als Antidot gegen den giftigen Stich des Skorpions gebraucht werde, sowie im Uebrigen eine so kräftige Giftwirkung habe, dass man damit alle Arten von Raubthieren tödte. Dioskorides[11]) nennt nicht weniger als vier besondere Akonitarten. Seine Beschreibung von Pardalianches, auch Kammaron, Thelyphonon, Myoktonon und Theriophonon genannt, stimmt mit derjenigen überein, die wir bereits bei Theophrast's Telyphonon oder Skorpion gefunden haben. Auch Plinius[12]) giebt eine ähnliche Beschreibung von seinem Skorpion. Unter den gemeinsamen Benennungen Kynoktonon und

---

[1]) Foesius, A., Hippocratis opera (Genevae 1657).
[2]) Dierbach, J. H., Die Arzneimittel des Hippokrates (Heidelberg 1824), p. 136.
[3]) Raudnitz, M., Materia medica Hippocratis (Dresdae 1843), p. 8.
[4]) Sprengel, K., Theophrast's Naturgesch. der Gewächse (Altona 1822), I, IX, p. 18.
[5]) Sprengel, K., Pedanii Dioscoridis Anazarbei de Materia Medica (Lipsiae 1829), liber IV, Cap. 77.
[6]) Fraas, C., Synopsis plantarum florae classicae (München 1845), p. 213.
[7]) Gesner, C., De Aconito primo Dioscoridis Asseveratio 1577.
[8]) Fraas, C., Synopsis etc. p. 134.
[9]) Theophrast's Naturgeschichte der Gewächse, I, IX, 16.
[10]) l. c. I, IX, 18.
[11]) Dioscoridis Libri octo graece et latine (Parisiis 1549), liber IV, Cap. 77, 78.
[12]) Plinii Hist. natur. Liber XXVII, Cap. 2.

Lykoktonon begreift er die drei übrigen Akonitarten, von denen er sagt, dass eine derselben ausschliesslich von Giftmischern gebraucht werde, während die beiden anderen hauptsächlich medicinische Verwendung haben. Ueber eine dieser letzteren äussert er: „quod Ponticum nominatur, plurimum in Italia, montibus Justinis exilit, a priore distans, quoniam folia faciat, effigie platani, crebriore divisura, longiora et multo nigriora: caulem filicis [1]) pediculo similem, nudum, cubitali altitudine, aut ampliorem, semen in siliquis oblongis recondit: radices in modum squillae marinae cirrorum nigrescunt. Quibus ad venationem luporum utuntur: insertae si quidem crudis carnibus et devoratae lupos enecant."

Auf Grund der kurzgefassten und unvollständigen Beschreibungen, welche die Alten über ihre Aconita gegeben haben, diese mit den jetzigen Geschlechtern und Species zu identificiren, grenzt an das Unmögliche und führt auf das unsichere Gebiet der Muthmassungen; und deshalb haben auch die zahlreichen Versuche, welche von mehreren Forschern in der vorgenannten Absicht gemacht worden sind, oft sehr wesentlich verschiedene Resultate ergeben.

Was Theophrast's *Thelyphonon*, Dioskorid's *Pardalianches* und Plinius' *Skorpion* betrifft, so sind die Meinungen darüber getheilt gewesen, ob unter diesen Namen ein und dasselbe Gewächs zu verstehen ist; und selbst wenn dies der Fall ist, wofür Verschiedenes in den respektiven Beschreibungen spricht, so divergiren doch die Ansichten hinsichtlich der Identification desselben innerhalb der Flora unserer Zeit. Fuchsius [2]) u. A. haben in *Paris quadrifolia* L. das Pardalianches der Alten wieder erkennen wollen, während Matthiolus [3]), Sibthorp [4]), Adams [5]), Wittstein [6]) u. A. sich für *Doronicum Pardalianches* L. und Conrad Gesner [7]) für *Ranunculus Thora* L. aussprachen.

Theophrast's *Aconitum von Heraclea* stellt Fraas [8]) mit *Doronicum Pardalianches* zusammen, während Andere, wie Sprengel [9]) und Kobert [10]), hierfür als wahrscheinlicher *Ranunculus Thora* oder, wie Reichenbach (de Aconito, p. 10), *Colchicum autumnale* L. anführen.

Das *Aconitum ponticum* des Dioskorides ist als dem *Acon. Napellus* L. entsprechend angesehen worden. Diese Ansicht theilen in letzterer Zeit auch Fraas [11]) und Kobert, in dessen Historischen Studien

---

[1]) Der Text „ficilis" ist hier in Uebereinstimmung mit Matthiolus' Commentar in „filicis" verändert worden.

[2]) Fuchsius, L., De Historia Stirpium Commentarii insignes etc. (Basileae 1542).

[3]) Matthiolus, P. A., Commentarii in libros sex Ped. Dioscoridis Anazarbei de Materia medica (Venetiis 1544), p. 481.

[4]) Sibthorp, J., Florae Graecae prodromus (Londini 1810—1815).

[5]) Adams, Fr., The seven books of Paulus Aegineta (London 1847), III, p. 29.

[6]) Wittstein, G. C., Die Naturgeschichte des Caj. Plin. sec. (Leipzig 1881), XX, 23.

[7]) Gesner, C., De Aconito prim. Diosc. 1577.

[8]) Fraas, C., Synopsis plantar. (München 1845), p. 212.

[9]) Sprengel, K., Theophrast's Naturgeschichte etc. (Altona 1822), II, p. 385.

[10]) Kobert, R., Historische Studien (Halle a. S. 1889), I, p. 146.

[11]) Fraas, C., Synopsis plantar. fl. clas. (München 1845), p. 134.

(I, p. 146) es heisst: „Die Alten kannten nämlich, wie Dioskorides (IV, 78) und Plinius (XXVII, 2) berichten, die Ausdrücke Lykoktonon und Myoktonon für Akonit, bezeichneten damit aber eine andere Species, nämlich A. Napellus L.“

Dass dieses letzte und ausführlicher beschriebene Aconitum des Dioskorides zu dem in unserer Zeit mit diesem Namen bezeichneten Pflanzengeschlecht zu zählen ist, kann nicht bestritten werden. Dagegen scheint in Bezug auf die Artbestimmung kein überzeugender Grund für die angeführte Identitätserklärung vorzuliegen. Die platanenartigen Blätter der Pflanze und die Verlegung ihres Wachsthumsgebietes nach einer Gegend in Italien, wo keine andere Species als *Lycoctonum* in letzterer Zeit gefunden worden ist, deuten mehr auf diese Art[1]). Matthiolus vervollständigt in seiner commentirenden Beschreibung des Aconitum ponticum (quartum) das reine Lycoctonum-Bild so typisch, dass nicht nur der blaublumige Napellus mit seiner einfachen, tuberösen Wurzel, sondern auch der Gedanke an das in Deutschland unter dem Namen „italienischer Sturmhut“ bekannte gelbblumige und mit einfacher und angeschwollener Wurzel versehene Aconitum Anthora L. ausgeschlossen werden muss. Er sagt nämlich in seiner schon vorher erwähnten Arbeit: „Hoc genus passim in Italia omnibus fere montibus nascitur, foliis quae platanum quadantenus aemulantur, magis tamen per ambitum serratis, albis quibusdam maculis respersis: caule filicis bicubitali: floribus subluteis, acutis galericulis facie similibus: radice multiplici ac nigra.“

In Russland bildet A. Lycoctonum seit den ältesten Zeiten ein von dem Volke sowohl für innere Uebel wie äussere Schäden oft gebrauchtes Heilmittel, während A. Napellus, obgleich ebenfalls dort einheimisch, nur selten in der Volksmedicin angewandt wird[2]). Dieses Verhältniss verdient vielleicht im Zusammenhang mit der medicinischen Anwendung des Aconitum im alten Griechenland erwähnt zu werden; denn es ist ein bemerkenswerthes Factum, dass noch immer eine auffallende Uebereinstimmung zwischen den pharmakotherapeutischen Anschauungen der russischen Bauern und der alten Völker herrscht, aus Anlass dessen Kobert[3]) äussert, dass ein Zeitraum von 2000 Jahren nicht im Stande gewesen ist, in dieser Hinsicht die uralten Volksanschauungen wesentlich zu ändern, und dass demzufolge die Deutung der alten therapeutischen Schriften in vielen Beziehungen durch das Studium der jetzigen russischen Volksmedicin gefördert wird.

Wenn ich nun solchergestalt in dem Aconitum ponticum (quartum) des Dioskorides oder in der dritten Art seiner

---

[1]) Schroff, K. D., Aconitum Lycoctonum L. in pharmakognost., toxikolog. und historischer Hinsicht. Zeitschr. der K. K. Gesellschaft der Aerzte in Wien. Bd. XVII, p. 67.

[2]) Annenkow, N., Botanisches Lexicon (Petersburg 1878). — Krilow, P., Als Volksheilmittel gebräuchliche Pflanzen im Gouvernement Perm. Arbeiten der Naturforschergesellschaft bei der Universität Kasan 1876, Bd. V, Heft 2, p. 98. — Lepechin, I., Tagebuchaufzeichnungen (Petersburg 1771), I, p. 11. — Pallas, P. S., Reise durch verschiedene Provinzen des russischen Reiches (Petersburg 1776), I, p. 72; II, p. 191. — Krebel, R., Volksmedicin und Volksmittel verschiedener Völkerstämme Russlands (Leipzig und Heidelberg 1858).

[3]) Kobert, R., Historische Studien aus dem pharmakologischen Institute der K. Universität Dorpat (Halle a. S. 1889), I, p. 240.

unter dem Collectivnamen Kynoktonon oder Lykoktonon aufgenommenen Aconita aus den angeführten Gründen das gleichbenannte A. Lycoctonum L. unserer Zeit erblicken will, so ist damit die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass das A. Napellus L. dem Dioskorides ebenfalls bekannt war. Möglicherweise entspricht diese Species seinem A. secundum, welches seiner Angabe nach von Giftmischern gebraucht wird. Welches Gewächs Dioskorides unter A. tertium versteht, scheint mir ebenfalls unmöglich zu sein, mit Sicherheit zu entscheiden; da dasselbe nämlich von den Aerzten verordnet wurde, und da auch Theophrast's Aconitum von Heraclea medicinische Verwendung genoss, so ist es wohl denkbar, dass in beiden Fällen das gleiche Gewächs gemeint ist. Man sollte bei dieser Annahme an das von Sprengel und Kobert nebst Anderen angedeutete Ranunculus Thora L. denken können.

Bei Galen finden wir über zwei Species des Akonits ausführliche Mittheilungen, betreffs welcher ich auf Israelson[1]) verweise. Es kann kaum einem Zweifel unterliegen, dass die eine dieser Species *Aconitum Lycoctonum* ist. Als Gegengift wird eine Handvoll Ruta, Hühnerfett, Theriak und Milch empfohlen. Von Galen haben Dutzende späterer Schriftsteller die betreffenden Angaben ohne Kritik übernommen.

Die indischen Schriftsteller aus der Zeit des griechischen und römischen Alterthums reden viel über die Verwendung von Akonit (*Bish*) als Gift. Während der Kriege wurden damit Pfeile vergiftet; ja selbst das Trinkwasser der Belagerten soll damit vergiftet worden sein (?). Im Ganzen werden 18 Arten von Bish erwähnt, welche wegen zu starker Giftigkeit für medicinische Verwendung unbrauchbar sein sollen[2]). *Bish* oder *Bikh* (im Sanskrit *Visha*) bedeutet Gift und bildete in Indien während der älteren Zeiten, analog mit dem Aconitum der Griechen, eine gemeinsame Benennung für giftige Pflanzen. Dass man unter diesem Namen nicht ausschliesslich die Aconita unserer Zeit verstand, geht nach Dymock daraus hervor, dass Bish allgemein als in Gegenden Indiens wachsend angegeben wurde, wo wenigstens jetzt kein Aconitum mehr vorkommt.

Arabische und persische Aerzte aus der Zeit des Mittelalters erwähnen Bish als eine indische Wurzel und scheinen ihre Beschreibungen derselben hinduischen Werken entlehnt zu haben. Ebn Baithar[3]) sagt, dass mit Aconitumsaft vergiftete Pfeile unfehlbar diejenigen tödten, die damit verwundet werden. Abu Mansur[4]) giebt fünf Arten von Bish an, von denen „Halahil bis zu dem Grade giftig und augenblicklich tödtend ist, dass weder Theriak noch irgend ein anderes Antidot den Menschen zu retten vermag, der damit vergiftet worden ist".

---

[1]) Israelson, Ludwig, Die Materia medica des Klaudios Galenos. Dissert. Dorpat 1894, 206 pp. Die betreffenden Notizen finden sich auf p. 27.

[2]) Dymock, W., The vegetable Materia Medica of Western India (London 1885), p. 1.

[3]) Ebn Baithar, Heil- und Nahrungsmittel. Aus dem Arabischen übersetzt von J. v. Sontheimer (Stuttgart 1840), I, p. 199.

[4]) Die pharmakolog. Grundsätze des Abu Mansur Muwaffak bin Ali Harawi, übersetzt von Abdul Chalig Achundow. Enthalten in Kobert, R., Historische Studien (Halle a. S. 1893), III, p. 168.

Dass Aconitum Lycoctonum ein uraltes russisches Heilkraut ist, ist bereits erwähnt worden, und was die Anwendung des Aconitumgeschlechtes in den übrigen Theilen des mittleren und nördlichen Europas betrifft, so scheinen die Völker des Mittelalters verschiedene Arten desselben theils als Heilmittel[1]) und theils dazu gebraucht zu haben, ihre Pfeile[2]) zu vergiften oder Raubthiere umzubringen. Die alten Benennungen Hundfloka, Vargdöda (Wolfstödter), Lusfloka für Aconitum septentrionale Koelle erinnern an die Verwendung dieser Pflanzenart in Schweden.

Während Radix Aconiti noch im Jahre 1644 in einem Verzeichniss von Medicinalien einer Apotheke in Strassburg[3]) aufgeführt war, scheint die Droge späterhin ihr Ansehen unter den Aerzten verloren zu haben, bis Störck[4]) im Jahre 1762 das Andenken des Aconitum in der medicinischen Welt wieder auffrischte.

Die erste in medicinischem Interesse ausgeführte Untersuchung des Aconitumgeschlechtes galt unserem officinellen *Napellus*[5]) und datirt aus dem Jahre 1820, zu welcher Zeit der eine der Gebrüder Peschier aus den Blättern dieser Species die Aconitsäure und ein amorphes Alkaloid ausschied[6]), welches im Jahre 1833 von Geiger und Hesse[7]) näher studirt und 1851 von Turnbull[8]) und Bley[9]) in den Wurzelknollen des Gewächses angetroffen wurde. v. Planta[10]) reinigte und analysirte dieses Alkaloid. Groves[11]) stellte 1860 zum ersten Mal aus A. Napellus ein krystallisirtes Alkaloid her, welches Wright[12]) krystallisirtes Aconitin nannte und als den wirksamen Bestandtheil der Pflanze bezeichnete, indem er erklärte, dass das amorphe Alkaloid nur als ein Umwandlungsprodukt desselben zu betrachten sei. Fast gleichzeitig gelang es Duquesnel[13]), nach einer von ihm ausgearbeiteten und auch jetzt noch benutzten Methode, dieses Alkaloid (Aconitine cristallisée) in vollständig reiner Form herzustellen. Jürgens[14]) schilderte 1885 und Dunstan[15]) 1893 die chemischen Eigenschaften desselben.

---

[1]) In einem Arzeimittelbuch aus Wales: „The Physicians of Myddvai", vermuthlich aus dem 13. Jahrhundert stammend, wird das Aconitum als ein von allen Aerzten gebrauchtes Heilkraut erwähnt. Flückiger, F. A., Pharmakognosie des Pflanzenreichs (Berlin 1881), p. 448.

[2]) Fristedt, R. F., Om stormhatten i medicinskt hänseende. Upsala, Läkareföreningens förhandlingar, Bd. VI, Nr. 3, p. 250.

[3]) Specificatio Simplicium et Compositarum Saladini (Strassburg 1644).

[4]) Libellus de Aconito (Windobonae 1762).

[5]) Hinsichtlich der Pharmakognosie der Pflanze verweise ich auf Flückiger's vorzügliche Schilderung in seiner Pharmakognosie des Pflanzenreichs (Berlin 1881), p. 445, 655.

[6]) Berlinisches Jahrbuch für die Pharmacie (Berlin 1825), p. 205.

[7]) Annal. d. Chemie und Pharm., Bd. VII, p. 276.

[8]) Jahrbuch f. Pharm., Bd. XXXIV, p. 82.

[9]) Chemisch-Pharm. Centralblatt, Bd. II, p. 910.

[10]) Annal. d. Chemie und Pharm., Bd. LXXIV, p. 247.

[11]) Pharm. Journ. and Transact., Vol. IV, p. 293; Vol. V, p. 168. Arch. d. Pharm., Bd. CXXXIV, p. 129.

[12]) Pharm. Journ. and Transact., Vol. VI, p. 188; Vol. VII, p. 256.

[13]) De l'Aconitine cristallisée et des préparations d'Aconit (Paris 1872). Compt. rend. LXXIII, p. 207.

[14]) Beiträge zur Kenntniss der Alkaloide des Aconitum Napellus (Petersburg 1885).

[15]) Pharm. Journ. and Transact., 1893, p. 765; 1894, p. 773.

Die im Handel gangbaren Präparate, welche unter dem Namen deutschen, französischen und englischen Akonitins zum Verkauf kommen und namentlich früher zum Verkauf kamen, wechseln auf Grund verschiedener Herstellungsmethoden und verschiedenen Materiales sehr wesentlich in ihrer Zusammensetzung. Während sie mitunter nur theilweise oder gar kein wirkliches Akonitin enthalten, kann man statt dessen, nach Plugge's [1]) Angabe, darin finden:

Japakonitin	$C_{66}H_{88}N_2O_{22}$,	Akonin	$C_{26}H_{39}NO_{11}$
Pseudakonitin	$C_{36}H_{49}NO_{12}$,	Japakonin	$C_{26}H_{41}NO_{10}$
Pikrakonitin	$C_{31}H_{45}NO_{10}$,	Pseudakonin	$C_{27}H_{41}NO_9$
Apoakonitin	$C_{33}H_{41}NO_{11}$,	Apopseudakonin	$C_{27}H_{39}NO_8$
Apopseudakonitin	$C_{36}H_{47}NO_{11}$,	Pikrakonin	$C_{24}H_{41}NO_9$.

Dass man unter solchen Verhältnissen von den Akonitpräparaten keine constante und zuverlässige Wirkung erwarten kann, ist selbstverständlich. Bei den vergleichenden Untersuchungen, die in dieser Beziehung ausgeführt worden sind, verhielt sich, um ein Beispiel anzuführen, nach Plugge (p. 7) Petit's krystallisirtes Akonitinnitrat zu demjenigen Friedländer's wie 180 : 1.

Zu beklagen sind hierbei jedoch die medicinalen Vergiftungen, die dieses Missverhältniss zur Folge gehabt hat. Der Tod eines holländischen Arztes [2]), der durch eine Verwechselung des deutschen und englischen Präparates herbeigeführt worden war, steigerte das bereits erweckte Interesse der Pharmakologen für die Akonitfrage. Unter den zahlreichen Untersuchungen, die während der letzten zwei Jahrzehnte zur Lösung dieser Frage beigetragen haben, sind besonders die während der letzteren Jahre ausgeführten Arbeiten des in England im Jahre 1876 eingesetzten Comités, sowie Dunstan's Arbeiten (siehe das Litteraturverzeichniss) von der grössten Bedeutung. Mich hier auf eine ausführlichere Darlegung der Chemie und Pharmakologie der Napellus-Alkaloide einzulassen, liegt ausserhalb des Gebietes meiner Aufgabe; in einer am Schlusse dieser Arbeit folgenden Tabelle ist eine kurzgefasste Uebersicht in dieser Beziehung gegeben, und im Uebrigen verweise ich auf das in der Fussnote gegebene weitere Litteraturverzeichniss [3]).

---

[1]) Die wichtigsten Heilmittel in ihrer wechselnden chemischen Zusammensetzung und pharmakodynamischen Wirkung von P. C. Plugge. Uebersetzt von E. Schär (Jena 1886), p. 6.

[2]) Siehe den Bericht von Th. Husemann in Pharm. Ztg. 1880, Nr. 59—61.

[3]) I. Chemische Literatur: Adler Wright and Luff, Report of the Committee appointed in 1876 for the purpose of continuing Investigations on the Aconite Alkaloids. Pharm. Journ. and Transact., Vol. VIII, p. 164. — Hottot et Liégois, Journ. de Pharm. et de Chim., T. XLIV, p. 130. — Hübschmann, Einige Worte über Akonitin und Pseudakonitin. Schweiz. Wochenschr. f. Pharm., 1868, Nr. 26. — Flückiger, Beitrag zur Kenntniss der Akonitalkaloide. Arch. d. Pharm., CXCII, p. 196. — Adelheim, Forensisch-chemische Untersuchungen über die wichtigsten Aconitumarten und ihre wirksamen Bestandtheile. Dissert. Dorpat 1869. — Zinoffsky, Die quantitative Bestimmung des Emitin, Akonitin und Nikotin. Dissert. Dorpat 1872. — Morson, Buchner's Commentar zur Pharmacop. Germ., 1874. — Hager, Handbuch der pharmaceut. Praxis, 1876. — Hirzel, Arch. f. Pharm., Bd. CCXIX, p. 341. — Hübschmann, Arch. f. Pharm., Bd. CLXXXV, p. 246. — Duquesnel, De l'Aconitine cristallisée, Caractères, Applications thérapeutiques, Mode d'Emploi (Paris 1885). — Laborde et

Ausser Napellus bieten folgende Akonitarten von historischem und practischem Gesichtspunkte aus medicinisches Interesse, nämlich: A. ferox Wall., A. Fischeri Reich., A. heterophyllum Wall., A. Lycoc-

---

Duquesnel, Des Aconits et de l'Aconitine (Paris 1883). — Schneider, Ueber Darstellung und chemische Constitution des englischen und deutschen Akonitins. Arch. f. Pharm., Bd. CCXIX, p. 327. — Richards and Rogers, The Chemist and Druggist, 1891, p. 187, 205, 242, 568. — Dunstan and Ince, Pharm. Journ. and Transact., 1891, p. 857. — Umney, Pharm. Journ. and Transact., 1892, p. 729. — Ehrenberg und Purfürst, Journ. f. prakt. Chem., 1892, p. 604. — Dunstan and Carr, Commercial Specimens of Aconitine. Journ. of Chemic. Society. April 1893. — Dunstan and Harrison, On Isaconitine (Napelline). Journ. of Chem. Society. April 1893. Siehe auch oben S. 7, Fussnote 15.

II. Pharmakologische Literatur: Moraeus, J. (senior), En händelse igenom en giftig ört, Blå stormhatten kallad. K. Vetenskapsakademiens Handlingar (Stockholm 1739), I. — Moraeus, J. (junior), Rön om en giftig ört, Blå stormhatten kallad. K. Vetenskapsakademiens Handlingar (Stockholm 1745), VI, p. 117. — Celsius, Hierobotanicon (Upsala 1745), II, p. 199. — Blom. K. Vet. Akad:s Handl. (Stockholm 1773), p. 258. — Odhelius, K. Vet. Akad:s Handl. (Stockholm 1776), p. 68. — Bergius, Materia medica (Stockholm 1778), II, p. 481. — Reichenbach, Monographia Generis Aconiti (Leipzig 1820). — Cogswell, Ueber local. Wirkungen von Giften. Lancet. November 1852. — Schroff (senior), Einiges über Aconitum in pharmakognostischer, toxikologischer und pharmakologischer Hinsicht. Vierteljahrsschrift für die praktische Heilkunde, herausgegeben von der medicinischen Facultät in Prag, 1854, Bd. XLII, p. 129. — Schroff (senior), Beitrag zur näheren Kenntniss des Sturmhutes und der aus ihm dargestellten Präparate. Reil's Journal für Pharmakodynamik, Toxikologie etc., Bd. I, Heft 3, p. 335. — L. v. Praag, Virchow's Archiv, VII, 1854, p. 438. — Lindberg, Oefvers. af K. Vet. Akad. Förh., 1865, p. 501. — Achscharumow, Wirkung des Akonitins auf den thierischen Organismus. Du Bois' Arch., 1866, p. 255. — Eisenmenger, Ueber den Einfluss einiger Gifte auf die Zuckungscurve des Froschmuskels. Dissert. Giessen 1869. p. 73. — Weyland, Vergl. Untersuch. über Veratrin, Akonitin etc. Dissert. Giessen 1869. — Adelheim, Forens.-chem. Untersuch. über Aconitumarten. Dissert. Dorpat 1869. — Schroff (junior), Beitrag zur Kenntnis des Akonit. Wien 1871. p. 49. — Boehm, Studien über Herzgifte (Würzburg 1871), p. 18. — Boehm und Wartmann, Verhandl. d. Würzburger physic.-med. Gesellsch. N. F., Bd. III, p. 63. — Fristedt, Om stormhatten i med. hänseende. Upsala Läkaref:s Förhandl., Bd. VI, Nr. 3, p. 239. — Lewin, Ueber die Wirkung des Akonitins auf das Herz. Dissert. Berlin 1875. — Giulini, Exp. Untersuch. über die Wirkung des Akonitins auf das Nervensystem, Herz und die Athmung. Dissert. Erlangen 1876. — Mackenzie, The physiological actions of aconite and its alcaloid. The Practitioner 1879, XXII, Nr. 3, p. 109. — Anrep, Versuche über die physiolog. Wirkung des deutschen, englischen und Duquesnel'schen Akonitins. Arch. f. Physiologie, Supplementband, 1880, p. 161. — Busscher, Intoxicationsfälle durch Aconitinum nitricum gallicum nebst Sectionsbericht. Berliner klinische Wochenschr., 1880, Nr. 24. — Murell, Brit. medic. Journ., 1882, p. 555. — Plugge, Untersuchungen über die physiolog. Wirkung verschiedener Handelssorten von Akonitin auf Muskeln und Nerven. Virchow's Archiv, Bd. 87, p. 410. — Meyer, Ueber Aconitum Napellus L. und seine wichtigsten nächsten Verwandten. Arch. der Pharm., Bd. CCXIX, p. 171, 241. — Mennicke, Vergleichende Versuche über die Wirksamkeit verschiedener Akonitinpräparate. Dissert. Halle a. S. 1883. — Laborde et Duquesnel, Des Aconits et de l'Aconitine. Histoire naturelle, chimie et pharmacologie, physiologie et toxicologie, therapeutique (Paris 1883). — Kobert, Jahresbericht der Pharmakotherapie pro 1884 (Strassburg 1885), p. 305. — Buntzen et Madsen, Sur l'Action comparée des différentes Aconitines (Copenhague 1885). — Mandelin, Zur Lösung der Akonitinfrage. Arch. d. Pharm., 1885, Bd. XXIII, p. 97, 129, 161. — Wagner, Beitrag zur Toxikologie des aus A. Napellus dargestellten reinen Aconitinum cryst. und seine Zersetzungsproducte. Dissert. Dorpat 1887. — Cohn, Beitrag zur Wirkung des Akonitins. Dissert. Berlin 1888. — Kobert, Historische Studien (Halle a. S. 1889), I, p. 147. — Steckhan, Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Akonitins. Dissert. Kiel 1891. — Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen (Stuttgart 1893), p. 654.

tonum Wilden., A. septentrionale Koelle, A. Anthora L., A. paniculatum Lam., A. variegatum L, A. Stoerkeanum Reich., A. uncinatum L., von denen jedoch bisher nur den vier ersten eine vollständigere chemische und pharmakologische Untersuchung gewidmet worden ist.

Das *Aconitum ferox Wall.*[1]) von Himalaya und Nepal, bekannt unter dem Namen Bish oder Bikh, ist dem A. Napellus ähnlich, aber von gröberer Struktur. Die Knolle ist 5—10 cm lang und 2—4 cm dick, rübenförmig, dicht und tief gefurcht; der Bruch ist hornartig oder mehlig, je nach der Anwendung verschiedener Trockenmethoden; der Geschmack ist bitter und scharf. Der giftige Bestandtheil der Wurzel besteht aus Pseudakonitin, das in seinen Wirkungen mit dem Akonitin übereinstimmt.

Das *Aconitum Fischeri Reich.*[2]) ist eine japanesische Species, die dem A. Napellus nahe steht, aber durch einen gewundenen Stengel, durch die Form der Blume, sowie durch die Bildung der Wurzelknollen davon abweicht. Knollen eines wilden Gewächses dieser Species, die unter dem Namen Kusa-uzu bekannt sind, sind rübenförmig, oben abgeplattet, mit Quer- und Längenfurchen, 1,2—2,8 g wiegend, und haben Ueberreste von seitwärts schief aufsteigenden Stengeln; die Mutterknolle trägt gewöhnlich 1—3 Töchterknollen; die Bruchfläche ist mehlig.

Die Wurzeln wurden zuerst im Jahre 1877 von Paul und Kingzett und später von Wright und Luff untersucht, welche daraus ein krystallinisches Alkaloid herstellten, das sie Japakonitin benannten, und welches gleichzeitig von Langaard in Japan abgeschieden wurde. Mandelin studirte ein von Merck bereitetes Japakonitin und erklärte, dass dasselbe mit dem Akonitin identisch sei, welcher Ansicht später auch Lubbe beitrat.

Aconitum heterophyllum Wall.[3]), von den Eingeborenen Utees, Atees oder Atis genannt, wächst in Simla, Kaschmir und Kumaon,

---

[1]) Literatur: Balfour, New Phil. Journal (Edinburg 1849), vol. XLVII. — Flückiger, Arch. f. Pharm., CXCI, p. 196. — Groves, Pharm. Journ. and Trans., 1873, p. 293. — Wright, Year Book of Pharm., 1881, p. 27. — Meyer, Ueber Aconitum Napellus L. und seine wichtigsten nächsten Verwandten. Arch. der Pharm., CCXIX, p. 171. — Ewers, Ueber die physiologischen Wirkungen des aus A. ferox dargestellten Akonitin. Dissert. Dorpat 1873. — Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen (Stuttgart 1893), p. 657. — Dymock, The vegetable Materia medica of Western India (London 1885), I, p. 1. — Mandelin, Arch. d. Pharm., 1885, 3, 4, 5.

[2]) Literatur: Paul and Kingzett, Pharm. Journ. and Transact., Vol. VIII, p. 172. — Wright and Luff, Journ. of the Chemic. Society, XXXV, p. 387. — Langgaard, Virchow's Arch., Bd. **79**, p. 229. — Mandelin, Arch. d. Pharm., Bd. XXXIII, p. 162. — Harnack und Mennicke, Schmidt's Jahrbücher, Bd. **202**, p. 124. — Lubbe, Untersuchung des krystallisirten Alkaloides aus den japanischen Kusa-uzu-Knollen. Dissert. Dorpat 1890. — Lezius, Untersuchung einer angeblich von Aconitum sinense abstammenden, aus Japan importirten Sturmhutknolle. Dissert. Dorpat 1890.

[3]) Literatur: Broughton, Medical Press and Circular, 1874, N. S. Vol. XVII, p. 452. — Wasowicz, Aconitum heterophyllum Wall. in pharmakognostisch-chemischer Beziehung etc. Arch. der Pharm., Bd. CCXIV, p. 193. — Shimoyama, Ueber Aconitum heterophyllum. Arch. d. Pharm., CCXXIII, p. 495. — Wagner, Beitrag zur Toxikologie des aus den Aconitum Napellusknollen dargest. rein. Alkaloids etc. Dissert. Dorpat 1887. p. 92. — Dymock, The vegetable Materia medica of Western India (London 1885), I, p. 6.

wo es die Himalaya-Berge hinauf bis zu einer Höhe von 2500—4000 m über dem Meere vorkommt. Die 3—9 dm hohe Pflanze zeichnet sich durch ganze, herzartige, sägenartig geränderte Blätter und gelbe, violette oder blaue Blumen aus. Die Frucht besteht aus fünf Bälgen. Die Wurzelknollen sind ei- und kegelförmig, der Länge nach gefurcht, von etwa 2,5—6,0 g Gewicht und haben einen reinen, bitteren Geschmack. Broughton und später auch Wasowicz, Shimoyama und Andere haben aus diesen Wurzelknollen ein amorphes Alkaloid in Form eines weissen, an der Luft gelb werdenden und bitter schmeckenden Pulvers hergestellt, welches der Erstgenannte Atisin benannte. Wasowicz' Ausbeute aus 5 kg trockener Wurzeln betrug 3 g. Dunstan hält es für wahrscheinlich, dass Atisin nichts anderes als Isakonitin ist. Das Alkaloid ist nahezu wirkungslos.

Aconitum Lycoctonum Willdenow. Species plantarum (Berlin 1812) p. 1235; Syn. A. Lycoct. luteum. J. Bauhin, Hist. plant. (Ebroduni 1651) III, p. 652; der in den Gebirgsländern des mittleren und südlichen Europas und Asiens vorkommende gelbe Sturmhut[1]) war, wie erwähnt, schon frühzeitig bekannt und wurde, wie die Benennungen Wolfswurzel, l'Aconit tueloup, Wolfsbane, Ulvedeed andeuten, zur Vernichtung von Raubthieren verwandt. Dass dasselbe, wie es noch jetzt in Russland der Fall ist, auch ein oft gebrauchtes Heilmittel gegen verschiedene Krankheiten bildete, geht daraus hervor, dass es unter dem Namen Herba et Radix Aconiti lutei vel Lycoctoni[2]) officinell war. Murray sagt in seinem Werk „Apparatus Medicaminum" (Gottingae 1784) III, p. 14: „Fuit qui ob defectum Napelli eodem successu eidem Aconitum Lycoctonum substituit"; sowie ferner (p. 27): „Extractum quod ex A. Lycoctono coctione herbae in aqua et liquidi subsequa inspissatione paratur, altero ex succo Napelli non inferius vi judicat." Pallas[3]) führte im Jahre 1825 eine chemische Analyse der unter der Erde wachsenden Theile der Pflanze aus, wobei er das Vorhandensein einer alkaloidartigen Substanz constatirte. Schroff[4]) d. Ae. äussert in seiner Monographie über A. Lycoctonum (p. 67), dass die Pflanze sowohl am Fusse der Berge wie auch hoch oben auf den Alpen bei einer Höhe von 6000—7000 Fuss oder so hoch hinauf, wie

---

[1]) Literatur: Bock, Hieronymus, Kreuter Buch, darin Underscheid, Würckung und Namen der Kreuter u. s. w. (Strassburg 1546), p. 95. — Lepechin, I., Tagebuchaufzeichnungen (Petersb. 1771), I, p. 10. — Pallas, P. S., Reise durch verschied. Provinz. des russisch. Reichs (Petersb. 1776), I, p. 72; II, p. 191. — Falk, I. P., Beiträge zur topographischen Kenntniss des russischen Reichs (Petersburg 1786), II, p. 199. — Irmisch, Th., Ueber die Keimung und Knospenbildung des Aconitum Napellus. Zeitschr. für die gesammten Naturwissenschaften, herausgegeben von Giebel, Jahrg. 1854, p. 189. — Krebel, R., Volksmedicin und Volksmittel verschied. Völkerstämme Russlands (Leipzig und Heidelberg 1858). — Rosenthal, D. A., Synopsis plantarum diaphoricarum (Erlangen 1862), p. 616. — Annenkow, N., Botan. Lexikon (Petersburg 1878), p. 7. — Klebs, Arch. d. Pharm., 1880, p. 213. — Sljunin, Materialien zum Studium der russ. Volksmedicin (Petersburg 1882), I, p. 86.

[2]) Rosenthal, Synopsis plantarum diaphoricarum (Erlangen 1862), p. 616. — Reichenbach, Naturgeschichte d. Pflanzenreichs. Leipzig.

[3]) Pallas, Analyse de la racine d'Aconitum Lycoctonum L., vulgairement nommé Tue-loup. Journal de Chimie médicale (Paris 1825), I, p. 192.

[4]) Schroff (sen.), Aconitum Lycoctonum L. in pharmakognost., toxikolog. und histor. Hinsicht. Zeitschr. d. K. K. Ges. d. Aerzte in Wien, Jahrg. 1861, XVII, Nr. 2, p. 57; H. 3, p. 101.

die Vegetation reicht, üppig gedeiht; ebenda giebt er auch eine von Zeichnungen begleitete pharmakognostische Beschreibung über den Wurzelstock und die Wurzel, aus welcher Folgendes hier angeführt werden möge: „Der Grundtypus der Wurzel besteht darin, dass vom untersten Theil des Stengels ein ziemlich kurzes Rhizom ausgeht, das sich bald in zwei oder mehrere Aeste theilt, welche unter einander vielfach Verbindungen eingehen, indem sie entweder an einander sich wieder anlegen und verschmelzen oder Verbindungsäste aussenden, so dass das Ganze ein netzförmiges Aussehen gewinnt und mit dem Nervenplexus der Armgeflechte keine geringe Aehnlichkeit darbietet. — Das Gewicht der Wurzel variirt bedeutend, ist aber nie sehr gross. Das stärkste Exemplar wog 8 g, meistens schwankte das Gewicht zwischen 3—5 g. — Die Wurzel ist weder knollig noch gross, weder fleischig, noch schmeckt sie süsslich, am allerwenigsten scharf; sie besitzt auch nicht eine Spur von Schärfe, ihr Geschmack ist einfach widrig bitter.“ Für toxikologische Versuche benutzte er ein theils mit Wasser und theils mit Alkohol bereitetes Extract aus der Wurzel oder den Blättern und führt als Resultat dieser Versuche an, dass die Blätter sowohl vor wie auch während der Blüthezeit nahezu ganz ohne giftige Wirkung sind[1]), während dagegen die Wurzel eine solche zwar während verschiedener Jahreszeiten wechselnd, aber doch stets in hohem Grade besitzt; diese letztere Thatsache beweist er dadurch, dass 1,6 g alkoholischen Extractes, der aus Wurzeln bereitet war, die während der Monate Juni und Juli gesammelt waren, einige Kaninchen in 11—13 Minuten tödteten, während dieselbe Menge Extract, das aus im September gesammelten Wurzeln gewonnen war, einen tödtlichen Ausgang erst nach 142 Minuten herbeiführte. Hübschmann[2]) stellte 1865 mit Anwendung von Geiger's und Hesse's etwas modificirter Methode aus der Wurzel ein amorphes, in Aether unlösliches, sowie ein krystallinisches, in Aether lösliches Alkaloid her, von denen er das erstere Acolyctin und das letztere Lycoctonin benannte. Das Acolyctin erklärte er zwei Jahre später für identisch mit Napellin[3]), was Schroff d. J.[4]) veranlasste, seinem Studium der Alkaloide in A. Lycoctonum ausser dem Lycoctonin eine von Merck erhaltene Probe von aus A. Napellus hergestelltem Napellin zu Grunde zu legen, welches sich jedoch später nicht als identisch mit Acolyctin, sondern als eine Mischung von Akonitin und Akonin[5]) erwies. Beide Alkaloide fand er beinahe ganz wirkungslos; 0,4 g, per os oder subcutan eingegeben, riefen nur schwache Symptome bei Kaninchen hervor; bei Fröschen trat motorische Lähmung ein, während das Empfindungsvermögen selbst bei Anwendung sehr grosser Dosen sich unverändert

[1]) Ich habe aus Blättern des A. Lycoct. Willd. von blühenden Exemplaren im bot. Garten in Dorpat zwei amorphe (keine krystallisirten) Alkaloide ausgeschieden, welche beide bei subcutaner Injection an Fröschen und warmblütigen Thieren Intoxicationssymptome hervorriefen, die aber per os eingegeben sich als relativ unwirksam erwiesen.

[2]) Ueber Aconitum Lycoctonum L. Schweiz. Wochenschr. f. Pharm., Jahrgang 1865, p. 269.

[3]) Neues Repert. f. Pharm., 1867, XVII, p. 378.

[4]) Schroff (jun.), Beitrag zur Kenntniss des Akonit (Wien 1871), p. 18.

[5]) Mandelin, Zur Lösung der Akonitfrage. Arch. d. Pharm., 1885, Nr. 3, 4, 5.

erhielt. Buchheim und Eisenmenger[1]), Flückiger[2]), Ott[3]), sowie Klebs[4]) setzten diese Untersuchungen fort; keiner von ihnen aber scheint mit dem wirklichen, von A. Lycoctonum herstammenden Acolyctin gearbeitet zu haben. Wright und Luff[5]) nahmen an, dass in der Wurzel Akonitin sowie Napelin vorkommen müsste. Erst im Jahre 1884 gelang es Dragendorff und Spohn[6]), durch eine umfassende Untersuchung Klarheit in die Frage über die Alkaloide in den Wurzeln und Rhizomen des gelbblumigen Lycoctonum zu bringen. Ihr Material stammte, ebenso wie Hübschmann's, von der Schweiz her. Sie stellten daraus durch hauptsächliche Befolgung von Duquesnel's Methode zwei amorphe, besonders giftige Alkaloide, das Lycakonitin und das Myoctonin, her und bewiesen, dass Hübschmann's Alkaloide nicht präformirt innerhalb der unter der Erde liegenden Theile der Pflanze vorkommen, sondern erst durch Zersetzung der ersteren gebildet werden. Weitere chemische und toxikologische Specialstudien sind später noch über diese neuen Alkaloide von Einberg[7]), Dohrmann[8]), van der Bellen[9]), Jacobowsky[10]) und Salmonowitz[11]) gemacht worden, hinsichtlich deren ich auf die später folgende Uebersichtstabelle verweise.

Aconitum septentrionale Koelle, der Sturmhut des Nordens, ist wenigstens in den letzteren Zeiten von Botanikern und Pharmakognosten sowohl im Inlande wie im Auslande allgemein als identisch mit der vorgehenden Species aufgefasst worden, von der es nur in der Farbe der Blume abweichend sein soll[12]). Unzweifelhaft von dieser Annahme ausgehend, sagt Schroff d. Ae. in seinem vorher erwähnten Werk über A. Lycoctonum (H. 3, p. 116): „Es ist kein Grund vorhanden, anzunehmen, dass das Lycoctonum Lapplands anders wirke, als das bei uns wachsende.“ Während Schroff also glaubt, per analogiam dem lappländischen Sturmhut in Uebereinstimmung mit dem des Südens eine hochgradige Giftwirkung zuerkennen zu können, giebt

[1]) Ueber den Einfluss einiger Gifte auf die Zuckungscurve des Froschmuskels. Dissert. Giessen 1869. p. 63.

[2]) Arch. d. Pharm., CXCI, p. 199; CXCII, p. 197.

[3]) Philadelphia Med. Times, 1875, VI, p. 25.

[4]) Arch. d. Pharm., 1880, p. 213.

[5]) Pharm. Journ. and Transact., 1878, p. 164.

[6]) Die Alkaloide des Aconit. Lycoct. L. Pharm. Zeitschr. für Russland, 1884, Nr. 20—24.

[7]) Beiträge zur Kenntniss des Myoctonins. Dissert. Dorpat 1887.

[8]) Beiträge zur Kenntniss des Lycakonitins. Dissert. Dorpat 1888.

[9]) Beiträge zur Kenntniss des Myoctonins und Lycakonitins. Dissertation. Dorpat 1890.

[10]) Beiträge zur Kenntniss der Alkaloide des Aconit. Lycoct. I. Lycakonitin. Dissert. Dorpat 1884.

[11]) Beiträge zur Kenntniss der Alkaloide des Aconit. Lycoct. II. Myoctonin. Dissert. Dorpat 1885.

[12]) Beide werden von Fristedt identificirt (om stormhatten i medicinskt hänseende. Upsala Läkareföreningens Förhandlingar, VI, p. 241) und ebenso von Huss (Svar å Generaldirektör Berlins uppsats i Septemberhäftet 1870 af Hygiea „Med anledning af Generaldirektör Huss' recension af Pharmacop. suecica Ed. VII.“ Hygiea 1871, Nr. 4). Hedbom legt die mit Alkaloiden aus gelbblumigem A. Lycoct. von der Schweiz ausgeführten Untersuchungen seinem Referat über „Den nordiska stormhattens toxikologi“ zu Grunde, macht aber auch darauf aufmerksam, dass der eigentliche nordische Sturmhut eine blaublumige Art des A. Lycoct. ist (Upsala Läkareförenings Förhandlingar, XX, 7).

es auch Personen, die wahrscheinlich auf Grund einer missverstandenen Aeusserung Linné's dies leugnen und die Pflanze im Ganzen genommen (und also auch in ihren unterirdischen Theilen) für unschädlich erklären. In Linné's, von Smith herausgegebener und vermehrter zweiter Auflage der Flora lapponica (p. 187) wird nämlich erzählt, dass Linné in Medelpad sollte gesehen haben, wie eine Frau Akonitblätter sammelte und später eine Suppe daraus bereitete, welche trotz seiner Warnung mit gutem Appetit und ohne üble Folgen von der Frau und ihrer Familie verzehrt wurde. — Mit Kenntniss der Giftigkeit der Wurzel und auf Grund der naheliegenden Annahme, dass auch die Blätter, ebenso wie bei anderen Akonitarten, Giftwirkung besässen, fragt er sich deshalb: „An Aconiti vis in septentrione a frigore enervetur?" Eine verneinende Antwort auf diese Frage giebt er gleichzeitig selbst, und sollte dadurch jeder Anlass zu einer Missauffassung in dieser Beziehung entfernt sein. Ob Gift in den Blättern enthalten ist oder nicht, lässt er im Uebrigen unentschieden, hebt aber in ersterem Fall hervor, dass dasselbe beim Kochen zerstört wird, oder dass es in jungen Frühlingsschösslingen noch nicht vorhanden ist[1]). Es kann indessen in Frage gezogen werden, ob Linné diese von ausländischen Verfassern oft citirte Episode selbst gesehen hat. In seinen eigenhändigen Tagebuchanzeichnungen von der lappischen Reise im Jahre 1732[2]) heisst es: „Den 30. Juli —. — Kam am Abend in gambla Lule stad an. — — 1. Aug. Hatte gedacht, nach Tornea zu reisen, wenn nicht ein heftiger Regen — — mich vollständig eingeschlossen hätte. Die Propstin (in cujus fide certus sum) erzählte, wie sie in dem Björsjö Gasthaus in der Torp-Gemeinde in Medelpad gesehen hätte, dass die Leute eine Menge Aconitum sammelten, kochten und als Kohl ässen, dass sie darüber erschreckt gewesen wäre, weil man in Jemtland die Wurzel den Fliegen gäbe, um sie zu tödten, dass aber die Frau, welche den Kohl zubereitete, sie verspottet hätte, indem sie meinte, dass dies eine Pflanze wäre, der man nicht entsagen sollte." Linné scheint demnach bei dieser Begebenheit nicht selbst zugegen gewesen zu sein, weshalb vielleicht die ganze Geschichte nicht allzu viel Vertrauen verdient. Die Sachkenntniss der Propstin konnte ja in mancher Beziehung in Zweifel gezogen werden, und diese Lurida Aconita, von denen Linné (Fl. lapp., p. 186) sagt: „Neque in Norlandia ab ullo animali tangitur, nec in Lapponia a rangiferis editur", konnten ja aus Blättern des Geraniums, der Angelica oder irgend einer anderen unschädlichen Pflanze bestanden haben. Auf alle Fälle ist es sicher, dass jetzt weder die Lappen noch die Kolonisten in unseren nördlichen Provinzen die Blätter des Sturmhutes geniessen, und dass die allgemeine, unzweifelhaft viele Generationen hindurch fortgepflanzte Ansicht über die Giftigkeit des Gewächses nicht dafür

---

[1]) Hoffberg äussert (in: Växtrikets Kännedom 1792), nach Erwähnung des Vermögens der Wurzel, Wölfe, Fliegen und Ungeziefer zu tödten, wahrscheinlich auf Grund dieser Erzählung, dass die Pflanze dieselben giftigen Eigenschaften im Sommer und Herbst besitze, wogegen sie im Frühjahr so milde sei, dass ihre Blätter im Norrland ohne Gefahr als Grünkohl benutzt würden.

[2]) Carl von Linné's Jugendschriften, gesammelt von Ewald Aehrling und nach seinem Tode mit Staatsunterstützung von der Königl. Wissenschaftsakademie herausgegeben. Stockholm, II. Iter Lapponicum, p. 168.

spricht, dass dies jemals der Fall gewesen ist. Die Lappen benennen noch jetzt, ebenso wie zu Linné's Zeit, den Sturmhut mit Acharase (wird Attjarase ausgesprochen) oder mit Blitzgras, weil der Blitz mit Vorliebe in Gegenden einschlagen soll, wo dieses „Gras" wächst, weshalb der Lappe seiner Rennthierherde nicht gestattet, sich auf solchem Gebiete aufzuhalten. Das Gewächs ebensowohl wie die Wurzel sieht er für giftig an, und das erstere wird nur im Nothfall von dem Rennthier gefressen, das davon stets krank wird und stirbt. Der Lappe selbst isst die Pflanze niemals, weder in Form von Grünkohlsuppe noch von irgend einem anderen Gericht. Einen derartigen Gebrauch bei seinen Voreltern sieht er für undenkbar an und bezeichnet, kurz und gut, das Acharase als das giftigste Gewächs, das in seinen Marken vorkommt. Diese Angabe über die Giftigkeit der Pflanze und über ihre Unverwendbarkeit zur Nahrung, die ich mehrere Male von den Lappen erhalten habe, fand ich auch von dem Volke in Medelpad bestätigt, wo die Bauern das „Gisk" für das Rindvieh für sehr schädlich ansahen und deshalb auch an vielen Stellen sehr eifrig suchten, durch Ausgraben seiner Wurzeln dasselbe von ihren Wiesen auszurotten, damit es nicht beim Einernten des Heues mit unter das Viehfutter kommen sollte.

Dass Linné ein grosses Interesse für die Toxikologie des nordischen Sturmhutes hegte, geht aus dem bereits Gesagten hervor. Auch kann hier noch ferner erwähnt werden, dass auf seine Veranstaltung in „Vetenskapsakademiens Handlingar" für das Jahr 1745 (p. 117) von Moräus (junior) eine an das Volk gerichtete Aufforderung eingeführt war, der Akademie alle Beobachtungen mitzutheilen, die möglicherweise in Bezug auf die giftigen Eigenschaften dieser Pflanze gemacht werden konnten. Weitere Folgen scheint indessen dieser Aufruf nicht gehabt zu haben, und spärlich sind deshalb auch die Mittheilungen, welche die medicinische Literatur auf diesem Gebiete zu liefern im Stande ist. Von schwedischer Seite beschränken sie sich, abgesehen von Linné's Mittheilungen und einigen, aus Volkssagen in botanische Werke [1]) aufgenommenen Angaben, auf eine von Huss auf Anlass seiner Recension über Pharmacopoea svecicâ Ed. VII aufgestellte Frage [2]), „weshalb die Knollen des in den nördlichen Theilen des Landes so üppig wachsenden A. Lycoctonum L. (septentrionale) keinen Platz in der Pharmakopöe, entweder allein oder in Gemeinschaft mit Napellus, erhalten hätten?", sowie auf die auf Grund von Untersuchungen im Botanischen Garten in Upsala ausgearbeitete Beschreibung über die unterirdischen Theile des Gewächses, die Fristedt in seinem bereits berührten Aufsatz über den Sturmhut geliefert hatte, welche Arbeit der Verfasser übrigens mit der Ermahnung an die Herren Chemiker und Physiologen abschliesst, diese unsere schwedische Giftpflanze zum Besten der Toxikologie und der Therapie einer eingehenden Prüfung zu unterwerfen.

---

[1]) Zetterstedt, Resa genom Umeå Lappmarker, 1833, p. 95. Liljeblad, Svensk Flora (Upsala 1792), p. 182: „Pferde und Ziegen fressen es ohne Gefahr, für alles andere Vieh aber ist es ein Gift. Auch sind Menschen davon gestorben (Gmel. 454)".

[2]) Hygiea (Stockholm), Jahrg. 1871, Nr. 4, p. 205.

Russische Quellen[1]) geben zu verstehen, dass dieser Sturmhut in Russland als Volksmedicin das Ansehen des gelben Sturmhutes theilt; er ist dort von Alters her von dem Volke für heilig gehalten worden und unter dem Namen Christi Schutzpflanze oder „das viele Krankheiten heilende Gewächs" bekannt.

Die einzigen, auf wissenschaftlichem Grund ruhenden chemisch-toxikologischen Beobachtungen hinsichtlich des Aconitum septentrionale, die in der Literatur erwähnt sind, schreiben sich von Schroff (junior) her[2]). Derselbe sammelte am 31. August während einer Touristenfahrt in Norwegen im Jahre 1868 in der Nähe von Christiania einige Aconitumwurzeln, welche (ungefähr 65 g) er einem Apotheker überliess, um daraus ein Spiritusextract herzustellen, das eine grünbraune Farbe und einen intensiv bitteren Geschmack hatte, und aus welchem Massen von Zuckerkrystallen anschossen. In erster Reihe stellte er mit diesem Extract Versuche an Fröschen, Kaninchen und Menschen an und glaubte, dabei eine der des gelben Lycoctonum vergleichbare, aber etwas kräftigere Wirkung constatiren zu können. Die Intoxication führte einen narkotischen Schwächezustand, ein Sinken der Temperatur, eine deprimirte Herzthätigkeit nach zuerst zeitweise gesteigerter Pulsfrequenz, Convulsionen, abwechselnde Ab- und Zunahme der Grösse der Pupille, Dyspnöe und Stillstand der Respirations- und Herzfunctionen herbei. In dem letzteren sah er die Todesursache und leitete das Aufhören der Respiration von centraler Giftwirkung ab. Gesteigerter Speichelabgang oder irgend welche Reizung von dem Digestionscanale war im Allgemeinen nicht vorhanden. Zwei Jahre später wurde der Rest des Extractes in Gemässheit der von Dragendorff angegebenen Methode behandelt, welche Adelheim[3]) bei seinen Extractionsversuchen mit dem A. Lycoctonum benutzt hatte. Der Extract wurde also mit schwefelsäurehaltigem Wasser macerirt, worauf das saure Filtrat mit Petroleumäther gereinigt und ferner, nach Alkalisirung mit Ammoniak, mit Benzin ausgeschüttelt wurde; nachdem der Rest nach Abdunstung der Benzinlösung durch erneuerte Lösung in mit Schwefelsäure angesäuertem Wasser gereinigt war, wurde der unter Zusatz von Ammoniak erhaltene Niederschlag in Alkohol gelöst, aus welcher Lösung hierauf sechsseitige, in Aether, Benzin und Chloroform lösliche Krystalle anschossen. Diese zeigten sich stickstoffhaltig, reagirten alkalisch, gaben mit Säuren krystallinische Salze und hatten einen bitteren Geschmack. Die geringe Ausbeute gestattete indessen keine Anstellung irgend welcher umfassender chemischer oder physiologischer Versuche. So viel ging jedoch aus den letzteren hervor, dass das Alkaloid hochgradige Giftwirkung besass, da eine Dosis von 0,009 g bei subcutaner Injection ein Kaninchen von 1 kg Gewicht nach 1 Stunde und 23 Minuten tödtete. Der Verfasser zog aus seinen Versuchen den Schlusssatz, dass das fragliche Alkaloid die toxischen Eigenschaften der Mutterpflanze

---

[1]) Gmelin, Flora sibirica. Petrop. 1769, p. 188. — Krilow, P., Volksheilmittel im Gouv. Perm (Kasan 1876). — Annenkow, N., Botanisches Lexikon (Petersburg 1878).

[2]) Schroff, v. C. (junior), Beitrag zur Kenntniss des Akonit (Wien 1871), p. 3, 37.

[3]) Adelheim, E., Forens.-chemische Untersuchungen über die wichtigsten Aconitum-Arten und ihre wirksamen Bestandtheile. Dissert. Dorpat 1869. p. 38.

besitzt und das wirksame Princip derselben bildet. Dass in chemischer Beziehung ebenso wenig wie in morphologischer oder toxischer irgend ein qualitativer Unterschied zwischen den beiden Farbenvariationen der Pflanze herrschen sollte, sah er für unwahrscheinlich an. Seine Arbeit betrachtete er nur als eine vorbereitende Mittheilung und hoffte, nach Beschaffung ausreichenden Materiales später eine vollständigere Aufklärung über die Chemie und Physiologie der Lycoctonumvarietäten zu Stande bringen zu können.

II. Pharmakognostisches.

Aconitum septentrionale Koelle; Syn. A. Lycoctonum, flore purpureo, folio platani. Rudb. Hort. Botanic. (Upsala 1685) I; A. Lycoctonum, foliis peltatis multifidis hispidis, petalo supremo cylindraceo. Lin. Fl. Lap. Der nordische Sturmhut theilt in unserem Lande (Schweden) mit den übrigen Arten dieses Geschlechtes die Benennung Sturmhut; ältere Namen sind Wolfstod, Hundstod, Läusetod, Läusekraut. In Medelpad wird er noch immer, gleich wie zu Linné's Zeit, Giske und in den Umeå-Lappmarken Slasa [1]) genannt. Acharase ist, wie erwähnt, sein lappischer Name. Schefferus [2]) nennt ihn theils Lappschuh (lappsko; calceolus lapponum) zufolge der Aehnlichkeit der Blume mit der Fussbekleidung der Lappen, und theils Rennthierkohl (Brassica rangiferorum), was Linné Anlass giebt zu sagen [3]): Neque in Norlandia ab ullo animali tangitur, nec in Lapponia a rangiferis editur, licet Scheffero Brassica rangiferorum dicatur."

Das Gewächs gehört den nördlichen Gebirgsgegenden der nördlichen Halbkugel an. Während es in dem östlichen Russland soweit südlich wie im Gouvernement Perm allgemein verbreitet ist, kommt es auf der skandinavischen Halbinsel nur in Norwegen bis zum 60. Breitengrade hinunter vor und ist in Schweden nur ausnahmsweise soweit südlich angetroffen worden [4]). Die Gegend von Sundsvall ist bei uns als das südlichste Gebiet für das häufige Vorkommen des Gewächses anzusehen. Innerhalb unseres Landes bildet jedoch Lappland das eigentliche Heim des nordischen Sturmhutes. An dem Fusse seiner Gebirge und in den reichbewässerten Gebirgsthälern tritt er oft in unerhörter Menge auf und trägt durch seine imponirende, nicht selten 2 Meter übersteigende Höhe, und durch seine prachtvolle Blumenmenge, sowie sein üppiges Blattwerk dazu bei, in Verbindung mit anderen hochgewachsenen Pflanzen, wie z. B. der grossblättrigen Mulgede (Mulgedium Alpinum Less) mit ihren schönen blaufarbigen Blumenkörben, der stattlichen, aromatisch duftenden Angelica (Angelica

---

[1]) Zetterstedt, J. W., Resa genom Umeå lappmarker 1833, p. 73.
[2]) Schefferi, Joh., Lapponia, 1673, p. 360.
[3]) Caroli Linnaei, Flora Lapponica; Editio altera, aucta et emendata studio et cura Jacobi Edvardi Smith (Londini 1792), p. 185.
[4]) C. Hartman erwähnt in der 4. Auflage (1814) seiner Flora über Skandinavien, dass er das Gewächs bei dem Hillebola-Eisenwerk in Upland gefunden habe.

Archangelica L.), dem mannshohen Schmielengras (Aira caespitosa L.) und dem üppigen Flügelfarn (Struthiopteris) diesen Gegenden ein beinahe südländisches Aussehen zu verleihen und einen oft unübersehbaren und für den Wanderer schwer durchdringlichen Pflanzenwald zu

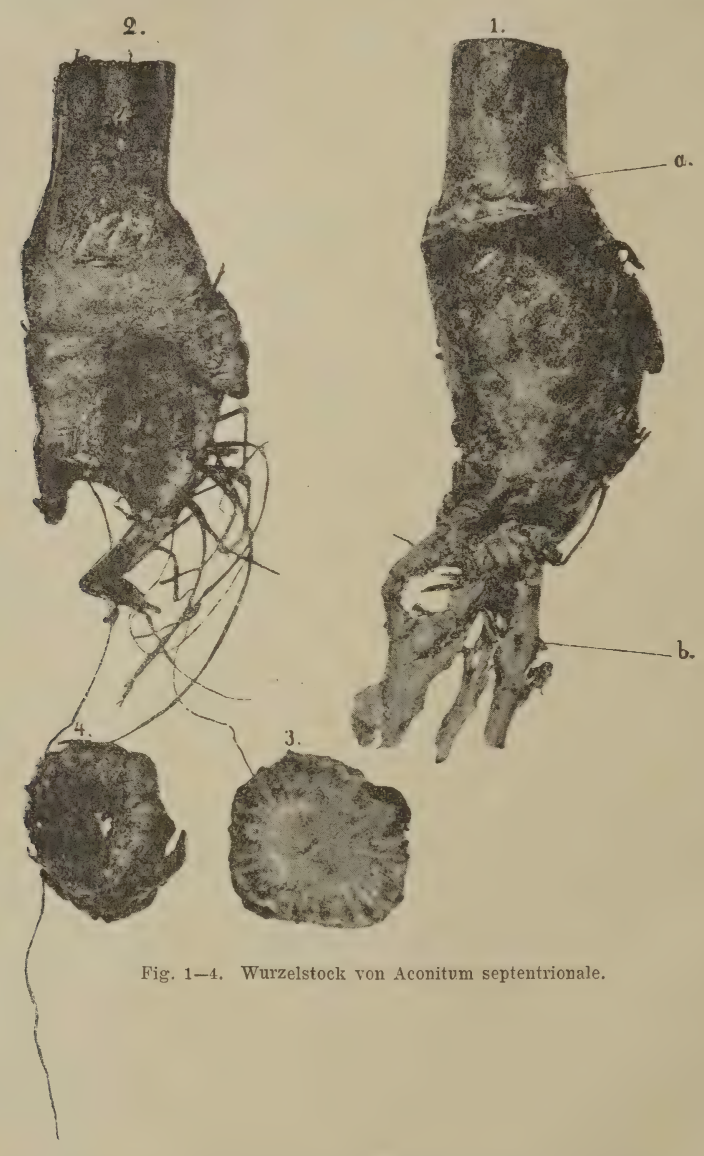


Fig. 1—4. Wurzelstock von Aconitum septentrionale.

bilden, der von der unglaublichen Wachsthumskraft Zeugniss giebt, welche der kurze Sommer dort oben im Lande der Mitternachtssonne durch sein reiches Sonnenlicht im Verein mit einer mit Wasser gesättigten Luft und einem noch nie durch Ernten ausgesogenen Erdboden zu entwickeln vermag.

Der betreffende Sturmhut ist, wie bereits Linné in seiner Beschreibung angiebt, eine perennirende Pflanze. Sie besitzt, gleich dem gelbblumigen Lycoctonum des Südens, einen überwinternden Wurzelstock. Dieser ist meistens etwas schief auslaufend und bildet oberwärts eine oder mitunter mehrere kräftig entwickelte, saftvolle und fleischige, tuberöse Anschwellungen von ungefähr 5—6 cm Länge und 8—12 cm Umfang[1]) (Fig. 1—4), während er unterwärts in einen hohlen, gewöhnlich zufolge eines längslaufenden Risses offenen Cylinder übergeht, dessen Wand aus einem eigenthümlichen Netzwerk besteht, welches aus theils runden und dünnen, theils groben und halbrund abgeplatteten, gleichbreiten, braunen oder zufolge des Abfallens des Bedeckungsgewebes weissen Fibern gebildet wird. An dem unteren Ende des Cylinders fangen gewöhnlich lange, schmale und rundliche, gelbbraune Wurzelfäden an, oder es gehen auch manchmal von dem Cylindernetz freigewordene Fibern noch ein Stück weiter, um sich von Neuem zusammenzuschliessen und eine knotenförmige, compakte Anschwellung zu bilden, von der Wurzelfäden ausgehen. Folgt man dem Laufe einer Fiber von ihrem Ausgangspunkt auf dem Rhizom, so zeigt sich dieselbe hier und da in zwei oder mehrere „Achsencylinder" zertheilt, welche entweder dicht bei einander liegen, unbedeckt oder von einem oft leicht ablösbaren und absterbenden Gewebe bedeckt, oder welche stückweise von einander getrennt sind, um bald von Neuem zu einem gröberen Strang zusammenzulaufen. Nicht selten vermittelt ein solcher Achsencylinder die Vereinigung zwischen zwei naheliegenden Fibern. Wird die Fiber an verschiedenen Stellen durchschnitten, so gewinnt man von den ovalen Querschnitten ein noch anschaulicheres Bild dieses mehr oder weniger vorgeschrittenen Spaltungsprocesses. Wie die weiterhin gegebene mikroskopische Untersuchung ausweist, bestehen diese „Achsencylinder" aus isolirten Gefässsträngen mit Resten eines umgebenden Gewebes.

Bei älteren Exemplaren wiegen während der Blüthezeit die unterirdischen Theile 60—80 g, wovon 25—30 g auf den tuberös angeschwollenen Theil des Wurzelstockes kommen. Die Länge von dem oberen Theil desselben bis zum Ende des Cylinders beläuft sich auf ungefähr 40 cm und die hier auslaufenden Wurzelfäden haben eine Länge von ungefähr 15—20 cm.

Der obere, knollenförmige Theil des Wurzelstockes, von welchem Stammknospen und einzelne Wurzelfäden ausgehen, markirt sich durch eine ringförmige, von der sparsam von weisslichen, hautartigen Schuppen bedeckten Stengelbase laufende Leiste und ist der Länge nach gefurcht oder zeigt kleine punktförmige und auch etwas grössere, gewöhnlich ovale Vertiefungen, die in Reihen über einander stehen und

---

[1]) Fristedt erwähnt (Upsala Läkareförenings Förhandl., VI, p. 242), die Wurzelknollenbildung bei Napellus und einigen anderen Aconita, spricht aber sowohl dem schwedischen blaublumigen, wie dem deutschen gelbblumigen Lycoctonum eine ähnliche Anschwellung der unterirdischen Wurzeltheile ab, hinsichtlich deren er, auf Grund von Untersuchungen ausgegrabener Exemplare in dem Upsala bot. Garten (S. 241) sagt, „dass von einem kurzen, mehrfach gespaltenen Wurzelstock eine Menge gleich dicke Wurzelfäden ausgehen, von denen die meisten weiter unten sich zu einem Ganzen, einer dicken Wurzel, vereinigen, die sich bald wieder in Wurzelzweige auflöst.

den langgestreckten Maschen des Cylinders entsprechen. Ein Querschnitt des Wurzelstockes (Fig. 3—4) nähert sich der kreisrunden Form; die Bruchfläche ist weiss und saftig, wird aber unter dem Einfluss der Luft, besonders in seinem peripherischen Theil, bald roth, wobei das im Verhältniss zu den äusseren festen Geweben lose Mark einschrumpft und zusammenfällt. Der Geschmack, der nicht sofort voll aufgefasst wird, ist intensiv bitter mit einem süssartigen Beigeschmack, auf welchen eine zuerst wärmende, nachher aber kühlende anästhetische Empfindung folgt; beim Pulverisiren der Droge werden die Seh- und Athmungsorgane nicht gereizt. Beim Anbruch des Winters fällt der Stengel ab und hinterlässt auf dem Knollen eine kreisrunde, eingedrückte Narbe mit ebener Bodenfläche, welche im Laufe der nächsten Jahre nekrotisirt wird, wodurch sich ein offenes Loch bildet,

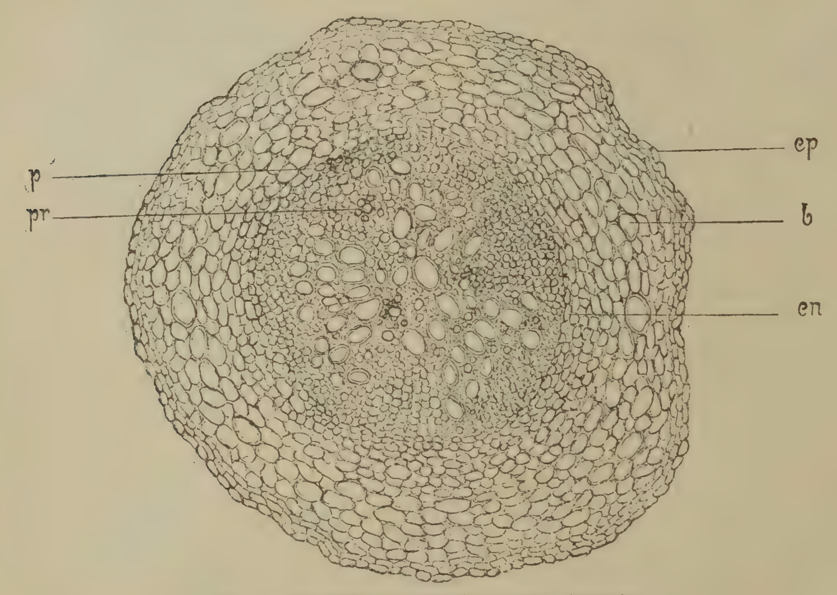


Fig. 5. Wurzelfadenquerschnitt; junges Exemplar.

welches in die durch das theilweise Verschwinden des Marks und des Xylemes gebildete centrale Aushöhlung leitet. Durch die Jahr für Jahr während des Zuwachses des Wurzelstockes entstehenden und in der gleichen Richtung liegenden Narben und durch deren nachfolgende Nekrotisirung und Zusammenschliessung wird die oben erwähnte spaltenförmige Oeffnung auf dem Netzcylinder gebildet.

Um einen klaren Einblick in die eigenthümliche Bildung der unterirdischen Theile zu erhalten, ist eine anatomische Untersuchung derselben nothwendig. Gehen wir zunächst von einem jungen Wurzelfaden aus und machen einen Querschnitt an demselben, so finden wir, dass die Epidermis (Fig. 5 *ep*) aus einem Lager von dicht aneinander liegenden, kleinen, dünnwandigen, kugelförmigen oder tangential gestreckten Zellen besteht. Schon früh während des Wachsthums und Zunehmens an Umfang der Wurzel dehnt sich, zerspringt und löst

sich dieses schwache Bekleidungsgewebe ab. Die Rinde (*b*) besteht aus 8—12 Reihen stärkefreier Zellen, diese liegen in den 2—3 äusseren Reihen dicht aneinander und sind klein und abgerundet tafelförmig mit hellen, braunfarbigen und etwas verdickten Wänden. Im Innern, besonders im mittleren Theil der Rinde sind die Zellen grösser, tangential gestreckt, farblos und durch Zwischenzellenräume getrennt. Ein schwach gelbfarbiger, einreihiger Schutzring (*en*), aus kleinen, stärkefreien, nicht dickwandigen, kubischen Zellen bestehend, trennt die Rinde von dem inneren Gewebe. Unmittelbar hierauf folgt ein rhizogenes, einfaches Lager (pericambium) (*p*) kleiner, dünnwandiger, stärkegefüllter Zellen. Die Grenze zwischen dem Phloëm und Xylem wird durch einen geschlossenen, braunfarbigen Cambialring markirt. Das primäre Phloëm besteht grossentheils aus zusammengefallenen inhaltlosen Zellen, wäh-

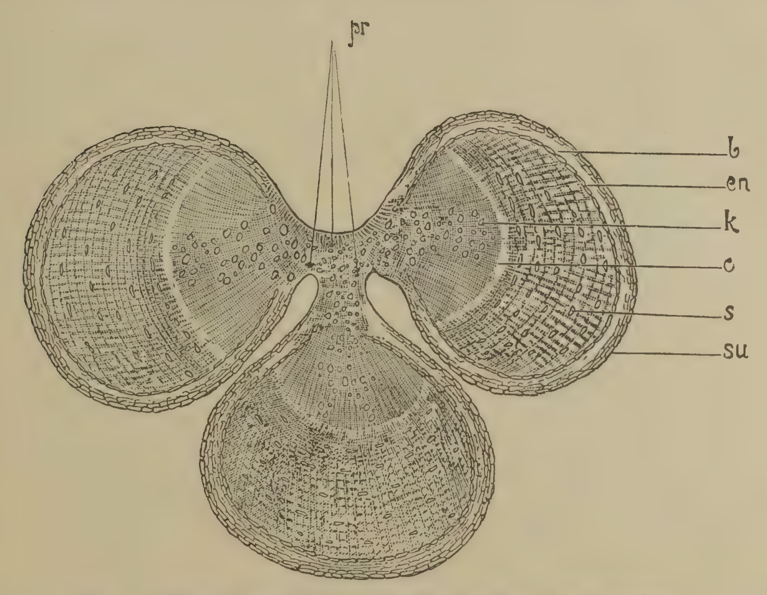


Fig. 6. Aelterer Wurzelfaden, in charakteristischer Weise gespalten.

rend dagegen das jüngere Zellengewebe mit Stärke überfüllt ist. In dem Xylem findet man 2—3 Protoxylemgruppen (*pr*) mit schraubenförmigen, verdickten Elementen. Von den secundären, treppenförmigen Gefässen sind die grösseren central und die kleineren peripherisch belegen.

Der Querschnitt eines älteren Wurzelfadens zeigt in der Hauptsache denselben elementaren Bau, wie wir ihn bei dem jüngeren gefunden haben. Mark und sclerenklymatisches Stützgewebe fehlen also auch hier. Die Gefässgruppen, welche der Anzahl nach zwischen 2—5 variiren, stossen im Centrum zusammen. Der charakteristische Spaltungsprocess innerhalb eines triarchen Wurzelfadens ist in den Figuren 6 und 7 anschaulich gemacht. Durch Spaltung der Rinde, der Endodermis und des Cambialringes bei gleichzeitiger centripetal verlaufender Degeneration der zwischen den Gefässgruppen befindlichen

Gewebe tritt allmälig eine vollständige Isolirung ein. Der isolirte Gefässstrang hat dem Aeusseren nach das Aussehen eines gewöhnlichen Wurzelfadens, indem er von braunen, absterbenden Rindenzellen umgeben ist. Ein Schnitt durch denselben offenbart jedoch sofort seine Natur, wenn man die excentrisch verlegte Gefässgruppe mit ihrer segmentförmigen Cambialzone sieht.

Das Rhizom besteht zum überwiegenden Theil aus parenchymatösem fleischigem und saftreichem Gewebe. Die Rinde (Fig. 8, *b*) besteht in ihrem äusseren Theil aus 10—12 Reihen gerundet länglicher, schwach cutinisirter, braunfarbiger Zellen, innerhalb deren ein mächtiges Lager kleiner, runder, farbloser, nicht stärkehaltiger Zellen folgt, die bei Zusatz von Vanadinschwefelsäure (1 : 200) erst eine braunrothe

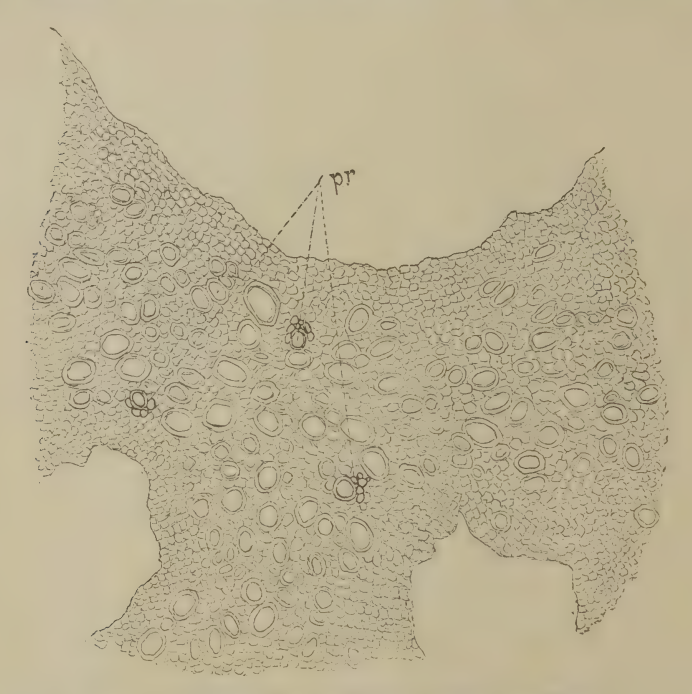


Fig. 7. Der mittlere Theil von Figur 6, stärker vergrössert.

und dann eine dunkelgrüne Farbe annehmen und sich dadurch als stark alkaloidhaltig erweisen. Eine eigentliche Endodermis (*en. ext.*) fehlt und wird durch die innere Reihe der Rindenzellen ersetzt, deren Wände schwach verkorkt sind, die aber nicht die den Endodermiszellen eigenthümliche radiale Wandschattirung haben. Innerhalb dieses Zellringes tritt die Hauptmasse des parenchymatösen Gewebes des Rhizomes auf. Die Zellen sind durch Intercellularräume getrennt und, im Gegensatz zu dem Verhältniss innerhalb der Rinde, reichlich mit Stärke versehen; die Stärkekörner sind einfach und eiförmig mit excentrischem Kern. Ein in Biegungen verlaufender, aus mehreren Zellenreihen bestehender, ursprünglich geschlossener und mit blossem Auge erkennbarer Cambialring (*c*) trennt die in das Parenchymgewebe gruppenweise ein-

gestreuten Siebröhren (*p*) und Gefässe (*k*). Von den letzteren sind die mehr peripherisch Belegenen mit stark verdickten Sclerenchymzellen umgeben. Der centrale Theil des Rhizomes ist von einer einfachen oder doppelten Reihe schwach verkorkter Zellen begrenzt, die einen inneren Schutzring (*en. int.*) bilden. Innerhalb dieses Ringes bemerkt man im Absterben begriffenes Xylem sowie ein umfangreiches, aus radial geordneten Zellen bestehendes und von grossen Intercellulargängen durchzogenes Markgewebe. Fig. 8 verdeutlicht eine stattfindende Spaltung innerhalb des Rhizomes; von der Rinde, die schon beinahe ganz gespalten ist, erstreckt sich gegen das Centrum des Rhizomes hinunter eine wipfelförmige Verlängerung, in deren Mitte ein von der Spalte der Rinde ausgehender und von verkorkten Zellen begrenzter Riss fortläuft.

In feuchten und schattigen Thalsenkungen der lappischen Gebirge erreicht, wie gesagt, der Blätter und Blüthen tragende Stengel eine Höhe von 2 Meter und darüber. Wenn die Pflanze ausnahmsweise



Fig. 8. Rhizom, in Spaltung begriffen.

innerhalb der Weidenregion oben bei den Berggipfeln angetroffen wird, ist sie viel niedriger und von verkrüppeltem Aussehen. Der Stengel ist hohl, nicht rund, sondern oben gerieft und an seinem unteren, stärkeren Theil 5—8eckig, kurzhaarig, und im Ganzen grün ausser an dem Wurzelhalse, wo er rosafarbig ist. Die Blätter sitzen wechselweise und sind, besonders die Wurzelblätter, langschaftig; die Blätterschäfte sind spärlich kurzhaarig, an der Basis erweitert, fünfkantig, mit einer inneren, gegen den Stengel gewandten ebenen oder flach rinnenförmig, nebst zwei mit einander parallelen, sowie zwei hinteren zu einem scharfen Rückenkiel vereinigten Flächen. Die Blattfläche hat beinahe kreisrunde Form, mit einer geringen Zusammendrückung von der Spitze nach der Basis, und ist handartig getheilt in 3—7 keilförmige Hauptzipfel, welche nach der Spitze hin ebenfalls drei flache Zipfel haben und grob scharfzähnig sind; das Blatt ist von unreiner, mattgrüner Farbe und randhaarig, sowie auf der oberen Fläche dicht mit kurzen Haaren besetzt, und auf der

unteren Fläche, hauptsächlich längs den Rippen, borstenhaarig.

Die Blüthen, die sich gewöhnlich Ende Juli oder Anfangs August entwickeln, sind, in directem Gegensatz zu einer in Floren und pharmakognostischen Werken gewöhnlichen Angabe, niemals blau; während in den südlicheren Gegenden Norrlands ihre Farbe rein violett ist, geht dieselbe im Norden in einen gleichzeitig ins Graue spielenden dunkleren Farbenton über. In den reichen und dichtblumigen, kleberigen Blüthenbüscheln entwickeln sich die obersten Blumen zuletzt, während die unteren schon zum Fruchtansatz übergegangen sind. Die gelbhaarigen Blumenschäfte sind bogenartig ausgebogen und oben an der Blumenfeste ausgeweitet; sie entstehen im Winkel einer schaftlosen, dreizipfeligen Mutterbractee und haben zwei kleinere lanzettartige Seitenbracteen. Der Helm des kronenartigen, an der Aussenseite dünn kurzhaarigen Blumenkelches hat von dem Einfügungspunkt bis zum Boden eine Länge von 2—2,3 cm und ist der Form nach conisch-cylindrisch (kegelförmig), aber nicht gerade, sondern sein etwas kugelförmig aufgeblasener und von den Seiten zusammengedrückter oberer Theil ist nach vorn gebogen, in Folge dessen die hintere Begrenzungslinie des Helmes einen convexen Bogen bildet; nach vorn ist der Helm zu einer bei der neu ausgeschlagenen Blume schnabelartig nach unten gebogenen, nicht verdickten Spitze ausgezogen, welche bei der fortschreitenden Entwickelung der Blume sich abplattet und nach oben biegt. Von den Kronblättern sind nur die zwei hinteren (die Honiggefässe) ausgebildet und bestehen je aus einer scheidenförmigen, am Ende spiralartig zurückgerollten Klaue, welehe nach vorn in eine schnauzenartige Form mit zweigespåltener Lippe übergeht; die übrigen Blätter fehlen oder stehen iu einem Uebergangsstadium zu Staubfäden.

Nur ausnahmsweise [1]) habe ich an blumenkargen Exemplaren Blumen mit grünem und regelmässigem, 5blätterigem Blüthenkelch und violettfarbiger Krone gefunden, welche aus 4 äusseren, grösseren, umseitig eirunden und 4 inneren, kleineren lanzettartigen Blättern bestanden [2]).

Die Staubfäden sind zahlreich, längs einer spiralförmig laufenden Linie auf einem convexen Receptaculum befestigt; die Fasern erweitern sich nach unten schalenartig und werden allmälig nach dem an der Basis haftenden Knopf hinauf schmäler. Sie entwickeln sich früher als die Pistille, weshalb die Staubbeutel sich öffnen, ehe die letzteren zur Geschlechtsreife gelangt sind. Erst nachdem die Staubfäden Blüthenstaub abgegeben und sich nach unten gebogen haben, wachsen die Pistille aus. Da durch diese Anordnung homocline Pollination [3]) ausgeschlossen ist und die Insekten in den Gebirgsgegenden gewohnt sind, den Helm von aussen zu durchbohren, um auf einem bequemen, aber im Interesse der Befruchtung verbotenen Wege an die Honig-

[1]) Rosendahl, H. V., Några anteckningar från en exkursion genom Luleå lappmark sommaren 1892. Bot. Notiser (Lund 1892), p. 209.

[2]) Eine ähnliche Beobachtung habe ich während des diesjährigen Sommers an Exemplaren von A. Antithora L. im bot. Garten in Upsala gemacht, wo die Blume zwei 4zahlige Kränze von farbigen Blättern zeigte.

[3]) Axell, De fanerogama växternas befruktning (Stockholm 1869), p. 34.

gefässe zu kommen, kann es kein Erstaunen erregen, dass, wie ich erfahren habe, das Einsammeln von keimetreibenden Samenkörnern dieser Aconitumspecies eine zeitraubende und ganz undankbare Arbeit ist.

Die Frucht besteht aus drei aufrechten, unter sich freistehenden, einräumigen, von dem ausgewachsenen spitzigen Gipfel gekrönten Fruchtbälgen, die von langen, schwach bogenartig gekrümmten und ausgesperrten Fruchtstielen getragen werden; die Bälge öffnen sich längs dem inneren Winkel, wo auch die Samenkörner sitzen. Diese sind tetraëdrisch mit einer ebenen Grundfläche, einem breiten, gebogenen Rücken und zwei mit scharfer Kante zusammenstehenden Seitenflächen; sie sind hellbraun, transversal gefaltet und runzelig und enthalten ein fleischiges Sameneiweiss mit einem kleinen, an der Spitze gekrümmten Embryo; sie scheinen in der Regel mehrere Jahre in der Erde zu liegen, ehe sie Keime treiben.

Von dieser Beschreibung weicht der schon von Wahlenberg[1]) bei Kirkevare und später von mir sowohl dort wie auch an einigen anderen Stellen in den Luleå-Lappmarken angetroffene gelbblumige Sturmhut nur durch die bleich schwefelgelbe Farbe der Blume und spätere Blüthezeit sowie durch das helle Grün der ganzen Pflanze ab, welches gegen das dunkle Blätterwerk des violett-blumigen Gewächses grell absticht.

Hierzu gehört auch eine von mir an anderer Stelle[2]) beschriebene, ebenfalls in Luleå-Lappmark gefundene Farbenvarietät (*f. versicolor*), welche gleich der *f. lutescens Wg.* helle, grasgrüne Blätter hat, im Uebrigen aber sich durch grosse prachtvolle Blumen auszeichnet, bei denen die Aussenseite des kronenartigen Blumenkelches gelb und die Innenseite weiss ist mit hellvioletten Streifen und tiefvioletten Blattspitzen, während die Honiggefässe und die Staubfädenknöpfe blauviolett sind.

Wahlenberg fasste a priori sein in Lappland gefundenes gelbblumiges Aconitum als identisch mit dem gelben Lycoctonum des Südens auf und, da er „ex scrupulosa comparatione“ keinen Unterschied zwischen dem bei Kirkevare gleichzeitig wachsenden gelben und blauen Sturmhut fand, schloss er daraus, dass auch dieser letztere mit demjenigen des Südens identisch wäre, und stellte hiernach unter A. Lycoctonum zwei Farbenvariationen auf, nämlich: α) floribus caeruleis (A. septentrionale Willden.), β) floribus lutescentibus (A. Lycoctonum Willden., syn. A. Lycoctonum luteum Bauhin).

Während ich Wahlenberg's Ausspruch unbedingt und vollständig insofern beistimme, dass die bei Kirkevare wachsenden, gelb- und violettfarbigen[3]) Akonita nur Farbenvariationen derselben Species bilden, muss ich gleichwohl die Identitätserklärung sowohl zwischen Wahlenberg's f. lutescens[4]) und dem A. Lycoctonum des Südens, wie auch überhaupt zwischen dieser Species und unserem A. septen-

---

[1]) Wahlenberg, G., Flora Lap. (Berolini 1812), p. 152.
[2]) Bot. Notiser (Lund 1892), p. 208.
[3]) „Blaue“ nach Wahlenberg.
[4]) Ich übertrage auf diese Farbenvariation die Benennung F. lutescens.

trionale auf das Bestimmteste bestreiten, möge diese letztere nun gelbe, violette oder mehrfarbige (f. versicolor) Blumen haben. Diese Behauptung gründe ich in erster Reihe auf rein botanische Unterschiede, finde aber hierfür auch eine kräftige Stütze in den abweichenden Verhältnissen, die, wie ich weiterhin zeigen werde, in chemischer und toxischer Beziehung zwischen diesen zwei Arten herrschen.

Die Unterscheidungszeichen, die ich bei einigen älteren Verfassern angegeben gefunden habe, welche einen Unterschied zwischen dem Lycoctonum des Nordens und des Südens gemacht haben, sind gewöhnlich bedeutungslos und beschränken sich nicht selten auf Angabe der Farben[1]) der resp. Blumen.

Koelle[2]) charakterisirt und unterscheidet A. septentrionale von A. Lycoctonum mit folgenden Worten: „Foliis villosis, palmatis multifidis, laciniis longis acutis, nectariis obliquis. Flore caeruleo. Simillimum Aconito Lycoctono, sed altius, foliorum dentes longiores et acutiores; corollarum galeae longiores; nectaria magis obliqua. Habitat in Norvegia, Suecia, Rossia, Sibiria."

Schon beim ersten Anblick des gelbblumigen A. Lycoctonum des südlichen Europa kann man nicht vermeiden, auf einen wesentlichen Unterschied in dem äusseren Aussehen zwischen diesem und dem nordischen Sturmhut aufmerksam zu werden, obwohl gleichzeitig in vielen Beziehungen eine unverkennbare Gleichheit vorliegt. In erster Reihe ist derselbe im Vergleich mit dem nordischen ein Pygmäe. Die unterirdischen Theile stimmen theilweise in morphologischer Hinsicht überein, sind aber unvergleichbar kleiner und mehr fibrös, und entbehren, wie Irmisch[3]) u. A. angeben, und wie auch der erfahrene Aconitumkenner Schroff (senior)[4]) auf das Bestimmteste betont, der tuberösen Bildungen[5]). Der Stengel ist dicht, nicht hohl (mitunter mit mehreren feinen Röhrchen), rothbraun, beinahe ganz glatt und glänzend. Die Blätter haben nicht die von Linné angegebene borstige Haarbekleidung und den matten, für die nordischen Sturmhutblätter bezeichnenden Farbenton;

---

[1]) Haller, A., Historia stirpium (Bernae 1768), p. 94: „A. Lycoctonum Septentrionalium non huc pertinet; caeruleo enim flore est." Liljeblad unterscheidet in seiner schwedischen Flora (p. 293) zwischen A. Lycoctonum (dem gelben Sturmhut) und A. septentrionale (dem nordischen Sturmhut) und giebt Lappland als den Fundort des ersteren an. Er sieht also in dem in Schweden wachsenden gelben und violetten Sturmhut zwei ungleiche Arten, für welche er einige unwesentliche Unterschiede angiebt, die Wahlenberg's und meinen Beobachtungen nach nicht existiren.

[2]) Koelle, J. L. Chr., Spicilegium observationum de Aconito (Erlangae 1788), p. 22.

[3]) Zeitschr. für die gesammte Naturwissenschaft, herausgegeben von Giebel, Jahrg. 1854, p. 189.

[4]) Medicinische Jahrbücher (Wien 1861), XVII, 2, p. 57; 3, p. 101.

[5]) Ich habe in Sendungen aus der Schweiz und in Dragendorff's reicher Drogensammlung in Dorpat nie solche gefunden. Obgleich ich, wenn es den Studien eines in so hohem Grade hybridisirenden Geschlechtes wie Aconitum gilt, kein Vertrauen zu Untersuchungen habe, die mit in botanischen Gärten eingesammeltem Material angestellt werden, dürfte ich doch hier erwähnen müssen, dass ich bei Nachgrabungen in mehreren derartigen Gärten nie irgend welche tuberöse Wurzelstockbildungen bei dem gelbblumigen Lycoctonum gefunden habe.

sie sind glatt und von bedeutend kleinerem Umfang, dicker und fester, mit einem etwas schärfer hervortretenden Rippennetz, sowie tiefer gespalten und haben kurze, nicht scharfgespitzte Sägezähne.

Der Blüthenbüschel ist dünn mit kurzem Blumenschaft. Die Länge des Kelchhelmes ist geringer und sein Umfang etwas grösser als bei dem unsrigen; er ist ebenso wie seine hintere Begrenzungslinie gerade und schliesst vorn mit einem schmalen, stets nach unten gebogenen, resistenten und verdickten Schnabel, der während der Entwickelung der Blume nicht abgeplattet wird. Die Fruchtschäfte sind kurz und halbkreisförmig gebogen, weshalb die Fruchtbälge ganz nahe am Stengel zu stehen kommen.

Nach der Angabe Schroff's (senior) scheint der gelbe Sturmhut des Südens bedeutend höher hinauf auf den Alpen vorzukommen und sich der Vegetationsgrenze mehr zu nähern, als dies bei dem unsrigen der Fall ist.

III. Chemisches.

Ehe ich zu einem kurzgefassten Bericht über meine chemischen Arbeiten übergehe, dürfte hier hinsichtlich des Untersuchungsmateriales zu erwähnen sein, dass ich dasselbe theils am Fusse des Berges Snjärak (67° n. Br., ungefähr 500 Meter über dem Meere) bei dem Kirchdorf Kvikkjokk Mitte Juli der Jahre 1891 und 1892 während des Beginnes der Blüthezeit der Pflanze, und theils auf Alnö (62° n. Br. auf dem Niveau des Meeresspiegels) bei Sundsvall gegen Ende der Blüthezeit oder Mitte August 1892 eingesammelt hatte.

Bei dieser Anordnung hatte ich die Möglichkeit im Auge, constatiren zu können, in wiefern verschiedene äussere Verhältnisse, wie Höhenlage, Klima und verschiedene Entwickelungsstadien im Leben des Gewächses irgend welche beachtenswerthe qualitative oder quantitative Veränderungen in chemischer und pharmakologischer Hinsicht bedingen. Durch den Besitz von Material aus verschiedenen Jahren hatte ich auch Gelegenheit, durch vergleichende Untersuchungen zu ermitteln, in wie weit man annehmen kann, dass das Material während der Verwahrung in irgend welcher Beziehung Veränderungen erleidet.

100 kg von blühenden Exemplaren herstammender, neu aufgenommener und mechanisch, ohne Abspülung in Wasser, von Erde und Unreinigkeiten befreiter Kvikkjokkwurzeln[1]) gaben nach in schattigem und luftigem Local bewerkstelligter Trocknung, welche noch durch Längentheilung der Wurzeln und durch mehrfache Einschnitte in die grösseren, saftigen Stammknollen befördert wurde, eine Ausbeute von 9,800 kg trockener und brechbarer Droge. Aus derselben Menge gesunder Wurzeln von Alnö wurden unter gleichen Verhältnissen in getrocknetem Zustande 9,565 kg erhalten. Die Ausbeute nach Trock-

---

[1]) Hier und fernerhin wird der Kürze wegen die Benennung Wurzel für die ganze in der vorhergehenden Abtheilung geschilderte unterirdische Stamm- und Wurzelbildung angewandt.

nung betrug also im ersteren Fall 9,8 und im letzteren 9,565 % des Gewichtes der frischen Wurzel.

Nachdem ich mich durch vorbereitende Versuche überzeugt hatte, dass sowohl die lappische wie die von südlicherem Ort eingesammelte Wurzel, in directem Widerspruch mit den Aussagen einiger Forscher, wirklich alkaloidhaltig und giftig war [1]), extrahirte ich unter hauptsächlicher Befolgung der Duquesnel'schen [2]) von Dragendorff [3]) bei der Ausscheidung von Alkaloiden im Aconitum Lycoctonum Willden. mit Vortheil angewandten Methode die pulverisirten Wurzeln in Portionen von 2 kg während 4 Tage bei einer Temperatur von ungefähr + 15 ° C. und unter oft wiederholtem Umschütteln mit 6 kg Sprit (von 87 %). Da ich bei den Vorproben gefunden hatte, dass ein Spritextract aus der Wurzel an und für sich sauer reagirt, unterliess ich, den Extractionssprit mit Weinsäure zu versetzen, weil Aconitalkaloide im Allgemeinen unter der Einwirkung von Säuren leicht zersetzt werden. Nach Abscheidung der braungrünen Tinktur wurde der Pressüberrest von Neuem zweimal mit der gleichen Menge Sprit macerirt [4]), worauf von den vereinigten Spritfiltraten der grössere Theil des Sprites über einem Dampfbad, bei einer + 70 ° C. nicht übersteigenden Temperatur und unter Luftverdünnung abdestillirt wurde. Der syrupdicke Rückstand wurde ferner mittelst Abdampfen in einem offenen Gefäss bei + 30 ° C. vom Sprit befreit, worauf er in einer Glasflasche mit seiner vierfachen Menge destillirten Wassers verdünnt und umgeschüttelt sowie einige Stunden lang bei niedriger Temperatur zur Seite gestellt wurde; die währenddessen abgesonderte, dunkel braungrüne, ölichte Masse wurde auf einem Filtrum gesammelt, worauf das noch fortdauernd sauer reagirende Filtrat wiederholt mit Aether ausgeschüttelt wurde, so lange sich dieser dabei färbte. Hierauf wurde die klare, braunrothe Flüssigkeit mit doppeltkohlensaurem Natrium bis zu schwach alkalischer Reaction versetzt und wiederholt mit Aether ausgelaugt. Aus der schnell in eine bedeckte Glasschale gegossenen, hell gelbfarbigen Aetherlösung schossen sofort an den Gefässwänden kleine, beinahe farblose, sechsseitige, strahlenbrechende Krystalle an, deren Menge noch ferner durch Abdestillirung des grösseren Theiles des Aethers vermehrt wurde. Nach Auskrystallisirung des Alkaloides liess die Mutterlauge beim Verdunsten einen gelben, harzähnlichen, in Alkohol leicht löslichen Rückstand zurück. Nachdem der Vermuthung nach alles krystallisirbare Alkaloid extrahirt war und der Aether bei einer Verdunstungsprobe nur eine amorphe Substanz zurückgelassen hatte, wurde die Masse ferner mit Chloroform ausgeschüttelt, so lange dieses beim Verdunsten einen Rückstand zurückliess oder der Wasserextract einen Niederschlag mit für Alkaloide gewöhnlichen Fällungsmitteln gab. Die Chloroform-

---

[1]) Nach Zerkauung einiger Wurzelstockstückchen empfand ich in kurzer Zeit ein Kriebeln in den Händen und Füssen, sowie später ein eigenthümliches Gefühl von Betäubung in diesen Theilen, und war auch die Empfindsamkeit der Haut des Gesichtes bedeutend geringer. Eine Schwere am Scheitel, Schwindel und Uebelkeit waren im Uebrigen die einzigen bald vorübergehenden Symptome.

[2]) Compt. rend., Tome LXXIII, p. 207; Annal. d. Chem. und Pharmac. CLX, p. 341.

[3]) Pharm. Zeitschrift für Russland (Petersb.), Jahrg. 1884, Nr. 20—24.

[4]) Bei Digestion mit angesäuertem Wasser gab eine Probe von dem dreimal mit Sprit behandelten Pulver nunmehr keine weitere Alkaloidreaction.

lösung wurde durch Abdestillirung des grösseren Theiles des Lösungsmittels concentrirt und hierauf unter fleissigem Umrühren bei Zimmertemperatur eingedunstet, wodurch als Rückstand eine braune, extractartige Masse erhalten wurde, welche, über Schwefelsäure getrocknet, ein graubraunes, stark alkaloidisch reagirendes, in absolutem Aether theilweise lösliches Pulver gab. Dieses Pulver wurde wiederholt mit kleinen Portionen möglichst alkoholfreien Aethers durchgeschüttelt, so lange noch etwas davon in Aetherlösung überging. Nachdem diese verdunstet war, blieb eine hellgelbe, harzähnliche Substanz über, welche dem Aussehen nach und in chemischer Hinsicht mit dem Rückstand übereinstimmte, welcher bei Abdunstung der Mutterlauge des krystallisirten Alkaloides erhalten worden war und nach Trocknung bei + 50 ° C. ein hellgelbes Pulver zurückliess.

Da der in absolutem Aether unlösliche Rückstand des Chloroformextractes durch sein Verhalten zu Säuren und Lösungsmitteln an die Hand gab, dass hier eine Mischung verschiedener Stoffe vorlag, handelte es sich zunächst darum, diese auszuscheiden. Nach verschiedenen Versuchen fand ich, dass folgendes Verfahren zum Ziele führte. Der über Schwefelsäure getrocknete und fein pulverisirte Extract wurde wiederholte Male in einer Flasche mit kleinen Portionen kalten absoluten Alkohols umgeschüttelt, wobei der grössere Theil von dem Alkohol aufgenommen wurde, der sich dunkelbraun färbte und als ungelösten Rückstand ein beinahe farbloses Pulver von krystallinischer Structur übrig liess. Dieses letztere wurde auf dem Filter mit kaltem absolutem Alkohol in sehr kleinen Portionen ausgewaschen und dann in kochendem Sprit gelöst. Bei Abkühlung der Spritlösung setzten sich farblose, schön ausgebildete Krystalle in Form von sechsseitigen Tafeln ab. Schon dem Aussehen nach mit dem bei der alkalischen Aetherausschüttelung vorher erhaltenen, krystallisirten Alkaloide übereinstimmend, zeigten sich nun diese beiden auf verschiedenen Wegen erhaltenen Substanzen sowohl in elementarer Zusammensetzung wie auch in chemisch-physikalischer und pharmakologischer Beziehung als vollständig identisch. Dass demnach Aether für die Isolirung dieses Alkaloides nicht das passende Aufnahmemittel war, lag jetzt klar zu Tage, und scheint dies darauf zu beruhen, dass das bei der Neutralisirung freigemachte amorphe Alkaloid von Aether leicht gelöst, nachher aber aus der gesättigten Aetherlösung als eine in demselben Lösungsmittel schwer lösliche krystallinische Modification abgesondert wird. Bei genauer Beobachtung während des letzteren Versuches zeigte es sich in Uebereinstimmung hiermit, dass, selbst wenn die Aetherlösung so schnell wie möglich nach der Ausschüttelung abgehoben wurde, und wenn es dadurch gelang, die Absetzung des Alkaloides an den Wänden der Flasche zu vermeiden, dennoch, wahrscheinlich schon während der für die Extraction erforderlichen Umschüttelungszeit, Krystalle massenweise aus der Aetherlösung anschossen und verschlämmt in dem dunkelfarbigen Wasserextract festgehalten wurden.

Die Alkohollösung wurde von dem grösseren Theil ihres Spritgehaltes befreit und mit destillirtem Wasser verdünnt, worauf das alkalisch reagirende Filtrat mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Die Chloroformlösung wurde freiwilliger Verdunstung überlassen, wonach der Rückstand über Schwefelsäure und Chlorcalcium getrocknet

wurde. Die graubraune harzartige Masse gab ein graues, in absolutem Aether beinahe unlösliches Salz.

I. Das aus der Aetherlösung erhaltene krystallisirte Alkaloid, zu feinem Pulver zerrieben und bei + 50° C. getrocknet, wurde durch Behandlung mit kaltem Alkohol gereinigt, wobei dieser die das Alkaloid begleitende gelbe, firnissähnliche oder nach dem Trocknen harzartige Verunreinigung aufnahm und das Alkaloid ungelöst als ein vollkommen weisses Pulver zurückliess. Durch Umschütteln desselben mit erwärmtem Alkohol erhielt ich eine Lösung, aus der sich das Alkaloid in farblosen, funkelnden Krystallen absetzte. Die Ausbeute an in dieser Weise aus 2 kg getrockneten Kvikkjokkwurzeln dargestelltem und gereinigtem Alkaloid war 8,71 g, wonebst bei Verarbeitung der auf dem Filtrum angesammelten, braungrünen, öligen Masse noch weitere 0,85 g Alkaloid gewonnen wurden[1]). Fügt man hierzu 8,48 g von später aus dem Chloroformextract isolirtem Alkaloid, so betrug also die Totalsumme der Ausbeute 18,04 g.

Im Ganzen wurden von den Kvikkjokkwurzeln 6 kg von der Ernte des Jahres 1892 und 650 g von der des vorhergehenden Jahres, sowie von den Alnöwurzeln 9 kg verbraucht. Die Totalausbeute an reinem, krystallisirtem Alkaloid betrug für die ersteren 57,64 und 6,34 g, oder 0,96 und 0,98% von getrockneten oder nach Berechnung für das Material des Jahres 1892 0,094% von frischen Wurzeln[2]), sowie für die letzteren 90,39 g oder 1,00% der getrockneten und nach Berechnung 0,097% der frischen Wurzel. Irgend ein wesentlicher Unterschied in dem Gehalte an diesem Alkaloid in den vom nördlichen Lappland und vom südlichen Norrland in ersterem Falle zu Anfang und in letzterem gegen Ende der Blüthezeit des Gewächses eingesammelten Wurzeln existirt also nicht, und ebenso wenig hat sich ergeben, dass die Wurzel während der 1½jährigen Verwahrung irgend welche wesentliche Veränderung erlitten hat.

Das Alkaloid besteht, wie bereits erwähnt wurde, aus ganz farblosen, strahlenbrechenden Krystallen, welche die Form hexagonaler Tafeln haben. Auf rothes angefeuchtetes Lackmuspapier gelegt, färben sie dasselbe blau. Bei Berührung mit der Zungenspitze nimmt man erst nach einer Weile einen intensiv bitteren Geschmack wahr, dem eine schwach prickelnde, zuerst erwärmende und nachher kühlende Empfindung folgt, wonach der Eindruck einer localen anästhetischen Wirkung zurückbleibt; das Alkaloid hat nicht den scharfen, brennenden Reiz des Akonitins auf die Zunge und Haut. Alkaloid, das 24 Stunden lang über Schwefelsäure verwahrt worden war, erlitt während seiner Trocknung bei + 100° C. einen Gewichtsverlust von 2,4%. Unter

[1]) Bei allen folgenden Extractionen unterliess ich, den mit Wasser versetzten Destillationsüberrest des Spritextractes zu filtriren, sondern schüttelte denselben direct mit Aether aus, welcher das ausgeschiedene Oel vollständig aufnahm.

[2]) Die während des Sommers 1891 eingesammelten Wurzeln wurden nicht in frischem Zustande gewogen, weshalb keine Angabe über diese gemacht werden kann. Das Gleiche war der Fall mit einer kleineren Partie Wurzeln, die bei Kirkevare in Luleå-Lappmark im Sommer 1892 von dem gelbblumigen A. septentrionale eingesammelt waren. Auch in diesen wurden dieselben Alkaloide wie in der violetten Hauptart gefunden; Lycakonitin und Myoctonin, die aus dem südeuropäischen, gelbblumigen A. Lycoctonum dargestellt worden sind, waren nicht vorhanden.

längerer Erhitzung bei + 110° C. nahm es eine ins Gelbe spielende Farbe an. Eine Probe von vorher getrocknetem, in ein Capillarrohr gelegtem Alkaloid schmolz während seiner Erhitzung in einem Schwefelsäurebad bei 205,1° C. (Corr.[1]).

In optischer Beziehung sind sowohl das freie Alkaloid wie seine Salze dextrogyr. Bei einem Polarisationsversuch mit dem Alkaloid in Alkohollösung (Concentration: 3,602%; eigentliches Gewicht bei + 18,5° C.: 0,8059; Rohrlänge: 1 dcm; Abweichung: + 44,8′ als Durchschnitt von 15 Ablesungen, wobei die grösste Differenz sich auf 11′ belief) betrug die specifische Drehung + 25,69°.

Das Alkaloid ist leichtlöslich in Chloroform und zeigte, pulverisirt und mit Zusatz, im Ueberschuss nach viertägiger Maceration bei + 18° C. von unten folgenden Flüssigkeiten folgende Löslichkeitsverhältnisse:

Benzol (Eig. Gewicht = 0,885)	1 : 16.
Alkohol (Eig. Gewicht = 0,796)	1 : 126.
Aether (Eig. Gewicht = 0,72)	1 : 330.
Destillirtes Wasser	1 : 1472.
Petroleumäther (Eig. Gewicht = 0,661) .	1 : 1707.

Die Lösungen des Alkaloides und seiner Verbindungen mit Säuren zeichnen sich durch rothviolette Fluorescenz aus.

Den Alkaloidreagentien gegenüber zeigte dasselbe folgende Verhältnisse: Es löste sich farblos in concentrirter Schwefelsäure selbst bei Zusatz von pulverisirtem Zucker, Zuckersyrup, Phosphorsäure, Salpetersäure oder Eisenchlorid. Wenn ein Krystall oder ein Pulver davon mit Vanadinschwefelsäure (1 Theil vanadinsaures Ammon. in 200 Theilen Schwefelsäuredoppelhydrat gelöst) in Berührung gebracht wird, gehen erst rothgelbe bis blutrothe Strahlen von dem Alkaloide aus, welche bald verschwinden und einer lange bestehenden, smaragdgrünen Farbe[2]) Platz machen. Fröhde's Reagens, Selenschwefelsäure und Furfurolschwefelsäure geben keine Farbenreactionen. Nach Abdunstung mit rauchender Salpetersäure bis zur Trockne auf einem Wasserbad löst sich der Rückstand in alkoholischer Kalilauge mit gelbrother Farbe[3]). Eine Lösung des Alkaloides in Wasser unter Zusatz von Chlorwasserstoffsäure giebt einen reichlichen Niederschlag mit Jodjodkalium, Kaliumwismuthjodid, Kaliumkadmiumjodid und Quecksilberjodidjodkalium, wird aber schwächer gefällt durch Brombromkalium, Bromwasser, Phosphormolybdänsäure und Pikrinsäure. Mit Platinchlorid erhält man erst in einer concentrirten Lösung einen chromgelben, in Wasser besonders leichtlöslichen Niederschlag.

Elementaranalysen wurden mit dem bis zu constantem Gewicht bei 100° C. getrocknetem Alkaloid theils in offenem Rohr mit Kupferoxyd und vorliegender Silberspirale unter Durchleitung von Sauerstoffgas, und theils in geschlossenem Rohr mit Kupferoxyd und

---

[1]) Correction, ausgeführt und berechnet nach Thorpe's Formel: $T = t + 0{,}000143 \times n\,(t - t_1)$. Physikalisch-chemische Tabellen von Landolt und Börnstein, 1883, Taf. 66.

[2]) Diese Reaction unterscheidet das Alkaloid von allen übrigen Akonitbasen.

[3]) Gemeinsame Reaction für mehrere Akonitalkaloide.

nachfolgender Einleitung von Sauerstoffgas ausgeführt. Hierbei wurden folgende Resultate erzielt:

A. Bei Verbrennung in offenem Rohr:

I. 0,2127 g Alkaloid, aus Wurzeln von Kvikkjokk dargestellt, ergaben

0,516 g CO_2	und	0,1511 g H_2O
0,1407 „ C	„	0,0168 „ H
66,15 % C	„	7,89 % H.

II. 0,2310 g Alkaloid, aus Wurzeln von Alnö dargestellt, ergaben

0,561 g CO_2	und	0,1665 g H_2O
0,1529 „ C	„	0,0185 „ H
66,18 % C	„	8,01 % H.

B. Bei Verbrennung in geschlossenem Rohr:

III. 0,3092 g Alkaloid, aus Wurzeln von Kvikkjokk dargestellt, ergaben

0,7475 g CO_2	und	0,217 g H_2O
0,2038 „ C	„	0.0241 „ H
65,93 % C	„	7,80 % H.

IV. 0,3008 g Alkaloid, aus Wurzeln von Alnö dargestellt, ergaben

0,7285 g CO_2	und	0,2188 g H_2O
0,1987 „ C	„	0,0243 „ H
66,04 % C	„	8,08 % H.

Durchschnitt = 66,075 % C und 7,945 % H.

Die quantitative Bestimmung des Stickstoffes wurde zunächst nach Kjeldahl's[1]) Methode ausgeführt, wobei in der Vorlage 10 ccm 1/5 Normal-H_2SO_4 nebst der passenden Quantität destillirten Wassers als Absorptionsflüssigkeit dienten; die Umtitrirung wurde mit 1/5 Normal-Natronlauge bewerkstelligt. Indicator: Lackmustinktur.

I.	0,2988 g	Alkaloid verbrauchte	5,0 ccm	1/5 N.-H_2SO_4	= 0,01386 g N	= 4,64 % N.
II.	0,3126 „	„ „	5,1 „	„ „ „	= 0,01414 „ „	= 4,52 „ „
III.	0,3075 „	„ „	5,05 „	„ „ „	= 0,01399 „ „	= 4,55 „ „

Durchschnitt = 4,57 % N.

Weiter benutzte ich Will-Varrentrapp's[2]) Methode mit Arnold's[3]) Modification. Vorlageflüssigkeit, Umtitrirung und Indicator wie vorhin. Vor der Bewerkstelligung der Analysen wurden zwei blinde Versuche nur mit Rohrfüllung von Natronkalk, Natriumhyposulfit und Natriumformiat ausgeführt, wobei sich ergab, dass die Quantität H_3N, welche von 100 g dieser Mischung entwickelt wurde, 0,00114 g N entsprach.

I. 0,3045 g Alkaloid + 60 g Rohrfüllung verbrauchte 2,6 ccm 1/5 N.-H_2SO_4 = 0,0072472 — 0,000798 = 0,0064492 g N = 2,11 % N.

II. 0,299 g Alkaloid + 55 g Rohrfüllung verbrauchte 2,3 ccm 1/5 N.-H_2SO_4 = 0,0063756 — 0,000684 = 0,0056916 g N = 1,92 % N.

III. 0,3087 g Alkaloid + 65 g Rohrfüllung verbrauchte 2,5 ccm 1/5 N.-H_2SO_4 = 0,00693 — 0,000627 = 0,006303 g N = 2,04 % N.

---

[1]) Zeitschrift f. analyt. Chemie, 1883, p. 366.
[2]) Annalen der Chemie, Bd. **39**, p. 257.
[3]) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. **18**, p. 806.

IV. 0,3043 g Alkaloid + 55 g Rohrfüllung verbrauchte 2,4 ccm $^1/_5$ N.-H_2SO_4 = 0,006652 — 0,000684 = 0,005968 g N = 1,96 % N.

Durchschnitt = 2,0075 % N.

C. Dumas-Zulkowsky's[1]) volumetrische Methode. Bei (nur) einem Versuche ergaben 0,2997 g Alkaloid = 11,8 ccm N (F = 14° C., B = 758 mm) = 4,61 % N.

Da das Resultat aus dieser letzten Untersuchung mit dem bei der Anwendung von Kjeldahl's Methode erhaltenen Resultat übereinstimmt, musste ich 4,57 % der viel niedrigeren Zahl 2,0075 vorziehen, welche aus Will-Varrentrapp's Analysen hervorging. Da es, hinsichtlich der chemischen Constitution des Alkaloides, nicht annehmbar ist, dass die Verbindung eine Nitro- oder Nitrosogruppe enthält, in welchem Falle diese Methode immer einen zu niedrigen Ausschlag giebt, dürfte dieses letztere auf dem Uebergang eines flüchtigen Amins beruhen, für welche Annahme spricht, dass ich bei jeder Verbrennung Spuren einer leichtflüssigen, ölartigen Flüssigkeit in der Vorlage bemerkte[2]).

Das Molekulargewicht wurde theils physikalisch und theils chemisch in folgender Weise bestimmt:

A. Gefrierpunkt-Depressionsmethode von Raoult van't Hoff[3]).

I. Eine Lösung von 0,457 g Alkaloid und 16,2125 g Benzol gab als Durchschnitt für 4 Ablesungen für das Lösungsmittel eine Gefrierpunktherabsetzung von 0,231° C. Gew. = Gewichtsmenge.

Bei Anwendung der Formel $M = \frac{r\,p}{\Delta\,g}$ $\left\{\begin{array}{l} r = \text{der Konstante für Benzol,} \\ p = \text{der Gew. der Substanz,} \\ \Delta = \text{der Depressionszahl,} \\ g = \text{der Gew. des Lösungsmittels} \end{array}\right.$

und mit dem eingesetzten Werth $\frac{5300 \times 0{,}457}{0{,}231 \times 16{,}2125}$ wird das Molekulargewicht = 647.

II. 0,3878 g Alkaloid, in 17,7785 g Benzol gelöst, hatte unter gleichen Verhältnissen eine Gefrierpunktdepression von 0,199° C. zur Folge.

$$M = \frac{5300 \times 0{,}3878}{0{,}199 \times 17{,}7785}\text{; Molekulargewicht} = 581.$$

Molekulargewicht im Durchschnitt = 614.

B. Neutralisation mit Säuren. Diese Bestimmungen wurden so ausgeführt, dass das feingeriebene und bis zu constantem Gewicht getrocknete Alkaloid mit destillirtem Wasser verdünnt und mit so viel $^1/_{20}$ Normal-Säure versetzt wurde, dass das Alkaloid vollständig gelöst wurde und die Lösung Andeutung von saurer Reaction gab.

I. 0,1772 g Alkaloid verbrauchte 6 ccm Salzsäure (1 ccm = 0,00177875 g HCl) = 0,01067 g HCl; M = 606.

II. 0,1902 g Alkaloid verbrauchte 6,5 ccm Salzsäure (1 ccm = 0,00177875 g HCl) = 0,01156 g HCl; M = 601.

---

[1]) Annalen der Chemie (Leipzig und Heidelberg 1876), Bd. CLXXXI, p. 296.

[2]) Im Zusammenhang hiermit würde es nicht ohne Interesse sein, wenn die übrigen Aconitumalkaloide, deren (im Allgemeinen niedriger) N-gehalt ausschliesslich nach dem Will-Varrentrapp'schen Princip bestimmt worden ist, einer Controllbestimmung unter Anwendung der übrigen zu Gebote stehenden Methoden unterworfen würde.

[3]) Ostwald, W., Grundriss der allgemeinen Chemie. Leipzig 1889, p. 137.

Die Formel $C_{34}H_{48}N_2O_3$ + HCl erfordert in ersterem Fall 0,01056, und im letzteren Fall 0,01134 g HCl.

Gefundenes Molekulargewicht im Durchschnitt = 603,5.

III. 0,1721 g Alkaloid verbrauchte 5,55 ccm Schwefelsäure (1 ccm = 0,0023907 g H_2SO_4) = 0,01327 g H_2SO_4; M = 630.

IV. 0,173 g Alkaloid verbrauchte 5,75 ccm Schwefelsäure (1 ccm = 0,0023907 g H_2SO_4) = 0,01375 g H_2SO_4; M = 616.

Die Formel $(C_{34}H_{48}N_2O_8)_2 + H_2SO_4$ erfordert in ersterem Fall 0,01377 und in letzterem Fall 0,01385 g H_2SO_4.

Gefundenes Molekulargewicht im Durchschnitt = 623.

Gefundenes Molekulargewicht im Durchschnitt für alle 4 Bestimmungen = 613,25.
Berechnetes „ „ „ „ „ „ „ = 612.

C. Analyse mit Goldchloriddoppelsalz. Diese Verbindung wurde dadurch hergestellt, dass das Alkaloid in verdünnter Salzsäure gelöst und die neutrale Lösung mittelst in Wasser gelöstem, möglichst neutralem Goldchlorid gefällt wurde. Der Niederschlag, welcher hellgelb war und eine Andeutung von Krystallisation zeigte, wurde auf einem Filter gesammelt und zufolge seiner leichten Lösbarkeit sehr vorsichtig mit Wasser ausgewaschen, worauf er einige Tage über Schwefelsäure und dann in einem Trockenofen bei + 100° C. getrocknet wurde, bis constantes Gewicht erreicht war. Die Verbrennung gab folgende Resultate:

I. 0,2072 g Substanz = 0,045 g Au = 21,718 % Au.
II. 0,2179 „ „ = 0,0473 „ „ = 21,707 „ „

Die Verbindung $C_{34}H_{48}N_2O_8HCl + AuCl_3$ erfordert 20,668 % Au.

Gefundenes Molekulargewicht im Durchschnitt = 566.

Da sich aus den zwei zuerst angeführten Bestimmungsmethoden ergab, dass das Molekulargewicht 614 resp. 613,25 beträgt, und da die Goldverbindung, wahrscheinlich zufolge der vorerwähnten Auswaschung mit Wasser, zwar ein geringeres, aber doch nahestehendes Resultat lieferte, so geht hieraus und aus den bei den Elementaranalysen erhaltenen Werthen hervor, dass die Formel des fraglichen Alkaloides $C_{34}H_{48}N_2O_8$ sein muss, der das Molekulargewicht 612 entspricht.

Dieser Formel entsprechen:

der Berechnung nach:	den Elementaranalysen nach:
C = 66,67 %	C = 66,08 %
H = 7,84 %	H = 7,95 %
N = 4,57 %	N = 4,57 %
O = 20,92 %	O = 21,40 %

Da dieses Alkaloid sowohl in Betracht seiner elementaren Zusammensetzung, wie auch seiner chemischen und physikalischen Eigenschaften in besonders hervortretender Weise nicht nur von den von Dragendorff und Spohn[1]) in Aconitum Lycoctonum angetroffenen

[1]) Dragendorff, G. und Spohn, H., Die Alkaloide des Ac. Lycoct. Pharm. Zeitschrift für Russland, 1884.

Alkaloiden Lycakonitin $C_{44}H_{60}N_2O_{12}$ [1]) und Myoctonin $C_{40}H_{56}N_2O_{12}$ [2]), sondern auch von den übrigen Akonitalkaloiden abweicht, nehme ich mir die Freiheit, zur Erinnerung an das Heimathsland der Mutterpflanze par préférence [3]) dieses Alkaloid **Lappakonitin** [4]) zu benennen.

Um das Substitutionsproduct des Lappakonitins mit Brom zu studiren, wurde das pulverisirte Alkaloid in Wasser mit Beihülfe von Chlorwasserstoffsäure gelöst, worauf die Lösung mit Bromwasser gefällt wurde. Der amorphe, schwefelgelbe Niederschlag, der in Chloroform leicht löslich, in Wasser, Aether, Alkohol und Benzol aber schwer löslich war, wurde auf dem Filter mit destillirtem Wasser gewaschen und dann über Schwefelsäure getrocknet. Bei der Brombestimmung wurde Volhard's [5]) Methode befolgt. Die Substanz wurde in verdecktem Tiegel mit 40mal seinem eigenen Gewicht an trockener Mischung von Soda und Salpeter langsam erhitzt. Das Schmelzobject wurde in warmem Wasser gelöst, worauf die Lösung mit $^1/_{10}$ Normal-Silbernitratlösung im Ueberschuss versetzt, sowie mit Salpetersäure angesäuert und dann im Wasserbade erwärmt wurde. Nach Abkühlung wurde sie mit $^1/_{10}$ Normal-Rhodanammoniumlösung unter Anwendung von Eisenalaun als Indicator umtitrirt.

I. 0,1585 g Substanz verbrauchte 5,6 ccm Silbernitratlösung = 0,04476 g Br = 28,24 % Br.

II. 0,1538 g Substanz verbrauchte 5,5 ccm Silbernitratlösung = 0,044 g Br = 28,61 % Br.

Durchschnitt = 28,425 % Br.

Die Formel $C_{34}H_{45}Br_3N_2O_8$ erfordert 28,27 % Br.

Das durch Fällung mit Bromwasser erhaltene Substitutionsproduct bildet also Tribrom-Lappakonitin.

Decomposition des Lappakonitins durch Erhitzung mit Wasser und Natronlauge.

1. Nach Erhitzung eines Theiles pulverisirten Alkaloids mit 20 Theilen destillirten Wassers in einem geschlossenen Glasrohr bei 150° C. während 4 Tagen bestand der Inhalt des Rohres aus einer braunrothen, harzähnlichen Masse und einer hellgelben, geruchlosen, alkalisch reagirenden Lösung.

Die harzartige Substanz färbte rothes angefeuchtetes Lackmuspapier blau. Mit Lassaigne's [6]) Probe, d. h. mittelst Glühung mit

---

[1]) Dohrmann, E., Beiträge zur Kenntniss des Lycakonitins. Dissertation. Dorpat 1888, p. 27.

[2]) Einberg, Fr., Beiträge zur Kenntniss des Myoctonins. Dissertation. Dorpat 1887; p. 21.

[3]) Aconitum foliis peltatis multifidis hispidis, petalo supremo cylindraceo. Planta haec in Suecia non obvia fuit, nisi postquam Medelpadiam et Angermanniam intrassim, ubi ad radices montium majorum quibusdam in locis copiose pronascebatur; mox siluit, nec in conspectum prodiit nisi ad latera Alpium lapponicarum; ubi frequentia sua se veram esse plantam alpinam probavit. Caroli Linnaei, Flora lapponica (Londini 1792), p. 185. — Calceolus Lapponum aut Brassica rangiferorum.“ Johannis Schefferi Lapponia, 1673, p. 360.

[4]) Um nach dem zu urtheilen, was v. Schroff (junior) über das von ihm aus A. septentrionale dargestellte Alkaloid äussert, so scheint dasselbe aus Lappakonitin bestanden zu haben.

[5]) Justus Liebig's Annalen der Chemie (Leipzig und Heidelberg 1877), Bd. **189**, p. 40.

[6]) Ibid., Bd. **48**, p. 367.

Natrium und Versetzen der Wasserlösung mit Ferrosulfat, Eisenchlorid und Natronlauge erhielt ich nach leichter Erwärmung und Ansäuerung mit Salzsäure eine Fällung von Berlinerblau, wodurch erwiesen war, dass die Substanz stickstoffhaltig war. Sie liess sich leicht mit Sprit lösen, und die Lösung gab mit Eisenchlorid keine charakteristische Farbenreaction. Mit Vanadinschwefelsäure trat eine rothviolette Färbung ein. Mittelst rauchender Salpetersäure bis zur Trockne erhitzt nahm der Rückstand mit alkoholischer Kalilauge eine rothbraune Farbe an.

Die Lösung wurde mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. In dem Verdampfungsrückstand wurden vereinzelte, feine, nadelförmige, sauer reagirende und bei + 75° C. sublimirbare Krystalle angetroffen, deren Lösung in Sprit durch Eisenchlorid blauviolett gefärbt wurde.

Die saure Wasserlösung wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und aufs Neue mit Aether extrahirt, der nun eine gelbbraune, amorphe Masse aufnahm und nach Verdunstung zurückliess, welche alkalisch reagirte und sich als stickstoffhaltig erwies. Die Wasserlösung der Chlorwasserstoffverbindung gab Fällungen mit für Alkaloide gewöhnlichen Fällungsmitteln. Mit Jodjodkalium entstand hierbei eine helle blauviolette Fällung. Bei Verdampfung bis zur Trockenheit mit rauchender Salpetersäure und bei Begiessung des Rückstandes mit alkoholischer Kalilauge trat eine Gelbfärbung ein.

Die Wasserlösung nahm mit Chlorwasser eine Rosafarbe an.

Das Alkaloid zeigte sich leicht löslich in Alkohol, Chloroform und Benzol; es konnte aber weder aus diesen Lösungen noch nach Schmelzung und nach Behandlung mit Wasserdampf in Krystallen erhalten werden.

Nach Behandlung mit Aether wurde die alkalische Wasserlösung mittelst Chloroform extrahirt. Auch hierbei erhielt ich eine amorphe rothgelbe, harzartige Masse, die alkalisch reagirte und stickstoffhaltig war, sowie mit Alkaloid-Fällungsmitteln einen Niederschlag gab. Die Fällung mit Jodkalium war braunfarbig. Mit rauchender Salpetersäure erhitzt färbte sich der Rückstand mit alkoholischer Kalilauge rothgelb. Das Alkaloid war leichtlöslich in Spiritus, aber unlöslich in Aether.

2. Bei Erhitzung von pulverisirtem Lappakonitin in einem Papinianischen Topf bis zu 150° C. während 2 Tage mit 20mal seinem Gewicht an 4%iger Natronlauge erhielt ich eine geruchlose, gelbrothe Lösung. Mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt, liess die Aetherlösung nach Verdunstung eine schwach aromatisch riechende Substanz braungelber, feiner, nadelförmiger Krystalle zurück. Diese wurden mittelst Sublimation bei 75—90° gereinigt, wonach ich sie in völlig farblosem Zustand erhielt. Die langen, haarartigen, schönen Krystalle, welche keinen Stickstoff[1]) enthielten und sauer reagirten, lösten sich nur schwer mit kaltem Wasser, waren aber leichter löslich mit warmem Wasser, Alkohol, Aether, Chloroform und Benzol. Der Schmelzpunkt wurde in geschlossenem Glasrohr auf

---

[1]) Eine unbedeutende Spur davon dürfte nämlich einer Verunreinigung zuzuschreiben sein.

114° C. bestimmt. Die alkoholische Lösung gab mit Eisenchlorid eine tief blauviolette Färbung. Die Wasserlösung wurde von Chlorwasser nicht gefärbt, bei Zusatz von Bromwasser entstand aber eine weisse, flockige Fällung. Die Krystalle wurden von Schwefelsäure, Vanadin- und Furfurolschwefelsäure, sowie mit Fröhdes Reagens farblos gelöst.

Eine Wasserlösung, mit Ammoniak neutralisirt, gab mit Silbernitrat eine amorphe, flockige Fällung, die in kaltem Wasser beinahe unlöslich, in warmem Wasser aber leicht löslich war, aus welcher Lösung dieselbe bei Abkühlung in nadelförmigen, farblosen Krystallen anschoss. Der geringe Vorrath hinderte die Ausführung einer quantitativen Bestimmung.

Nachdem die Lösung mit Natriumbicarbonat alkalisirt und mit Aether extrahirt worden war, und nachdem dieser verdunstet war, blieb eine weisse, theilweisse krystallinische Masse[1]) übrig, die schwach bitter schmeckte, stickstoffhaltig war und mittelst für Alkaloide gebräuchlicher Fällungsmittel gefällt wurde. Das Alkaloid war löslich in Wasser, Alkohol, Aether, Chloroform und Benzol. Der Schmelzpunkt war 98° C. Es wurde farblos von concentrirter Schwefelsäure und von Vanadinschwefelsäure mit rothvioletter und später grüner Farbe gefärbt. Bei Erhitzung mit rauchender Salpetersäure und bei Behandlung mit alkoholischer Kalilauge färbte sich der Rückstand hell gelbroth. Mit Jodjodkalium entstand eine violettfarbige Fällung.

Ein Chloroformextract gab einen hellgelben, krystallinischen, schwach bitter schmeckenden Rückstand, der durch Lösung in Alkohol gereinigt wurde, aus welcher Lösung sich dann farblose, lange, haarfeine Krystalle absetzten, die alkalisch reagirten, Stickstoff enthielten und gleich den Alkaloiden gefällt wurden. Der Schmelzpunkt war 106° C. Sie lösten sich leicht in Spiritus und in Chloroform, aber schwerer in Benzol und waren beinahe unlöslich in Aether. Mit Jodjodkalium wurde eine erst braune, später in Violett übergehende Fällung erhalten. Bei Mischung mit concentrirter Schwefelsäure trat gar keine Färbung, aber mit Vanadinschwefelsäure eine rothgelbe, später grüne Färbung ein. Mit rauchender Salpetersäure erhitzt gab der trockene Rückstand mit alkoholischer Kalilauge eine gelbrothe Farbe.

Elementaranalysen und umfassende chemische Untersuchungen dieser Decompositionsproducte habe ich bisher keine Gelegenheit gehabt, auszuführen, sondern bin genöthigt, mich hier auf das bereits Gesagte zu beschränken, woraus hervorgeht, dass das Lappakonitin bei Decomposition mit Natronlauge in zwei, einander in chemischer Hinsicht nahestehende Alkaloide, von denen keines aus Lycoctonin oder Acolyctin besteht, und in eine Säure zersetzt wird, welche mit Benzoësäure oder Lycoctoninsäure nicht identisch ist, die unter gleichen Verhältnissen, die erstere von Akonitin und Japakonitin[2]) und die letztere von Lycakonitin und Myoctonin[3]) gebildet werden.

[1]) Die Krystallform wich sowohl vom Lappakonitin wie vom Lycoctonin ab.

[2]) Pictet, A., Die Pflanzenalkaloide und ihre chemische Constitution. In deutscher Bearbeitung von Wolfenstein (Berlin 1891), p. 261, 264.

[3]) Van der Bellen, E., Beiträge zur Kenntniss des Myoctonins und Lycakonitins (Dorpat 1890), p. 37.

II. Das mit absolutem Aether aus der Chloroformausschüttelung abgeschiedene, sowie das aus der Mutterlauge nach Auskrystallisirung des Lappakonitins gewonnene Alkaloid besteht aus einer amorphen, hellgelben, harzähnlichen Masse, die nach Entfärbung mit Thierkohle ein weisses oder schwach gelbliches Pulver von alkalischer Reaction und rein bitterem Geschmack mit nachfolgender anästhetischer Wirkung giebt. Bei der Darstellung erwiesen sich alle Wurzeln als gleich ergiebig und betrug die ganze Ausbeute 31,66 g, was 0,202 % der getrockneten und, der Berechnung nach, 0,019 der frischen Wurzel entspricht. Während 10tägiger Trocknung bei 50° verlor das Alkaloid 1,1 % an Gewicht. Bei Erhitzung bis zu 65° nahm es eine blassrothe Farbe an und ging bei 124° in eine granatrothe, durchsichtige Masse über und schmolz bei 128,9° C. (Corr.).

Das Rotationsvermögen wurde auf + 28,86° bestimmt mit einer Lösung von 0,8225 g Alkaloid und 19,822 g Alkohol (eigentliches Gewicht bei + 16° C.: 0,8101; Rohrlänge: 1 dcm; Ablenkung: + 57,9′). Gleich dem Alkaloide waren die Verbindungen desselben mit Chlorwasserstoffsäure und Schwefelsäure rechtsdrehend.

Dem Lappakonitin gegenüber zeichnet es sich durch relativ leichte Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln aus. So wird es sowohl von Chloroform wie von Benzol besonders reichlich aufgenommen; eine concentrirte Benzollösung hat das Aussehen eines rothgelben, klaren, dickflüssigen Balsams. Nach 4tägiger Maceration bei + 18° C. wurde 1 Theil Alkaloid von 1,7 Theil Alkohol (eigentl. Gew. = 0,796), von 2,1 Theilen Aether (eigentl. Gew. = 0,72), von 58 Theilen destillirtem Wasser und von 321 Theilen Petroleumäther (eigentl. Gew. = 0,661) gelöst. Lösungen des Alkaloides und der Verbindungen desselben fluoresciren nicht.

In seinem Verhalten zu Reagentien stimmt es theilweise mit dem Lappakonitin überein. Nach Erhitzung mit rauchender Salpetersäure tritt bei Zusatz von alkoholischer Kalilauge eine rothgelbe Färbung ein. In concentrirter Schwefelsäure löst es sich farblos. Dagegen aber giebt es mit Vanadinschwefelsäure nicht die charakteristische Farbenreaction des Lappakonitins. Eine für dieses Alkaloid besonders bezeichnende Reaction erhält man mit neubereiteter Furfurolschwefelsäure (1 : 200), von welcher das Alkaloid mit kirschrother Farbe gelöst wird.

Eine Wasserlösung der Chlorwasserstoffverbindung wird stark gefällt von Jodjodkalium, Kaliumwismuthjodid und Kaliumkadmiumjodid; als schwächere Fällungsmittel erwiesen sich Quecksilberjodidjodkalium, Bromwasser, Brombromkalium, Phosphormolybdänsäure und Pikrinsäure. Platinchlorid brachte erst in concentrirter Lösung eine graugelbe, in Wasser leichtlösliche Fällung hervor.

Weder das freie Alkaloid noch irgend eine seiner Verbindungen mit Säuren ist es mir gelungen, in krystallinischem Zustande zu erhalten. Die Salpetersäureverbindung bildet ein lockeres, rein weisses, in Wasser leichtlösliches Pulver, das bei Aufnahme von Feuchtigkeit aus der Luft in eine gelbe, harzige Masse übergeht. Für seine Herstellung wird das Alkaloid in absolutem Aether gelöst und mit einer Mischung von absolutem Aether und concentrirter Salpetersäure gefällt, wobei zu beachten ist, dass die Säure nicht in Ueberschuss zugesetzt

und dass die Fällung schleunigst zwischen Filtrirpapier ausgepresst und zum Trocknen in einen Trockenapparat gelegt wird.

Bei Ausführung der hier unten folgenden Elementaranalysen wurde ein offenes Verbrennungsrohr mit Kupferoxyd und vorliegender Silberspirale nebst Einleitung von Sauerstoffgas angewandt. Das Alkaloid war während längerer Zeit bei 50° getrocknet und nachher über Schwefelsäure verwahrt worden, bis die abgewogene Portion constantes Gewicht gab.

I. 0,2947 g Alkaloid	= 0,673 g CO_2	und	0,2162 g H_2O
	0,1835 „ C	„	0,2402 „ H
	62,28 % C	„	8,15 % H.
II. 0,265 „ „	= 0,6053 g CO_2	„	0,1932 g H_2O
	0,1651 „ C	„	0,2146 „ H
	62,29 % C	„	8,10 % H.
III. 0,231 „ „	= 0,5285 g CO_2	„	0,1735 g H_2O
	0,1441 „ C	„	0,1927 „ H
	62,39 % C	„	8,34 % H.

Durchschnitt = 62,32 % C und 8,20 % H.

Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl's Methode unter den gleichen, schon bei dem Lappakonitin angegebenen Verhältnissen bestimmt.

I. 0,2985 g Alkaloid	verbrauchte	5,0 ccm 1/5 N.-H_2SO_4	= 0,01386 g N	= 4,64 % N.
II. 0,3025 „	„	5,2 „ „ „ „	= 0,01449 „ „	= 4,79 „ „
III. 0,3061 „	„	5,3 „ „ „ „	= 0,01469 „ „	= 4,79 „ „

Durchschnitt = 4,74 % N.

Um das Molekulargewicht zu ermitteln, wurden angestellt:

A. Bestimmung der Gefrierpunktdepression nach Raoult van't Hoff.

Verwandt wurde eine Lösung von 0,3945 g Alkaloid und 16,3005 g Benzol, wobei sich als Durchschnitt von 4 Ablesungen für die Gefrierpunktdepression des Benzols 0,184° C. ergab.

$$M = \frac{r\,p}{\Delta\,g} = \frac{5300 \times 0,3945}{0,184 \times 16,3005} = 696.$$

B. Analyse der Doppelverbindung mit Goldchlorid. In Gemässheit des bereits bei der entsprechenden Verbindung des Lappakonitins Angeführten dargestellt, bildet dieses eine amorphe, gelbgraue, in Wasser leichtlösliche Substanz, mit der nach Auswaschung und Trocknung folgende Verbrennungsproben in rothgeglühtem Tiegel angestellt wurden:

I. 0,2017 g Substanz	= 0,043 g Au	= 21,318 % Au.
II. 0,1364 „ „	= 0,0294 „ „	= 21,554 „ „

Durchschnitt = 21,436 % Au.

Die Formel $C_{31}H_{48}N_2O_9$, HCl + $AuCl_3$ erfordert 21,11 % Au.

Gefundenes Molekulargewicht = 578.
Berechnetes „ = 592.

Der Formel $C_{31}H_{48}N_2O_9$ für dieses Alkaloid, welches ich **Septentrionalin** benenne, entsprechen:

der Berechnung nach:	den Elementaranalysen nach:
C = 62,84 %	C = 62,32 %
H = 8,26 %	H = 8,20 %
N = 4,72 %	N = 4,74 %
O = 24,18 %	O = 24,74 %

Das Substitutionsproduct des Septentrionalins mit Brom wurde durch Fällung der Wasserlösung der Chlorwasserstoffverbindung mittelst Bromwasser hergestellt. Die ausgewaschene und über Schwefelsäure getrocknete schwefelgelbe Fällung war sowohl in Chloroform wie in Aether, Alkohol und Benzol schwerlöslich. Durch die Brombestimmung, die nach der schon bei dem Tribrom-Lappakonitin angeführten Methode bewerkstelligt wurde, wurde an den Tag gelegt, dass, wenn dieses Alkaloid mittelst Bromwasser gefällt wird, auch hier 3 Atome Wasserstoff gegen 3 Atome Brom ausgetauscht werden.

I. 0,1548 g Substanz verbrauchte 5,1 ccm Silbernitratlösung = 0,0408 g Br = 26,36 % Br.

II. 0,1590 g Substanz verbrauchte 5,2 ccm Silbernitratlösung = 0,0416 g Br = 26,16 % Br.

Die Verbindung $C_{31}H_{45}Br_3N_2O_9$ erfordert 28,95 % Br.

Die Decomposition des Septentrionalins wurde durch Erhitzung des Alkaloides bis zu 150° mit 20mal seinem Gewicht an Normal-Natronlösung in einem Papinianischen Topf während 2 Tage ausgeführt. Die hierbei erhaltene, braunrothe und stark aromatisch riechende Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt, sowie ferner nach Hinzusetzung von Natriumbicarbonat bei alkalischer Reaction zuerst mit Aether und nachher mit Chloroform extrahirt.

Ein Aetherextract von saurer Lösung gab bei Verdunstung einen rothgelben, krystallinischen Rückstand. Bei Erhitzung desselben zwischen zwei Uhrgläsern setzten sich an der inneren Seite des oberen abgekühlten Glases lange, schmale, farblose Krystalle ab. Die Sublimation derselben ging bei 75° vor sich, und der Schmelzpunkt ergab sich als bei + 114° C. liegend. Die Krystalle, von ausgeprägtem Bibergeilgeruch, reagirten sauer und waren nicht stickstoffhaltig. Sie lösten sich schwer in kaltem, leichter in warmem Wasser und besonders leicht in Alkohol, Aether, Benzol, Chloroform. Die Wasserlösung gab mit Bromwasser eine weisse flockige Fällung. Wenn der Spritlösung ein Tropfen Eisenchloridlösung zugesetzt wurde, trat eine prachtvolle, bald vorübergehende blauviolette Färbung ein. In concentrirter Schwefelsäure lösten sie sich farblos, und ebenso in Fröhde's Reagens. — Die Wasserlösung färbte sich nicht bei Zusatz von Chlorwasser. In allen mit den aus Lappakonitin hergestellten sauren Decompositionsproducten übereinstimmend, zeigte auch das Silbersalz ein ähnliches Aussehen und gleichartige Eigenschaften wie das bei der Zersetzung des Lappakonitins erhaltene.

Bei der Verdunstung der Aetherausschüttelung aus der alkalischen Lösung erhielt ich eine amorphe, gelbrothe, harzartige, nicht krystalli-

sirbare Masse von süsslich bitterem Geschmack. Dieselbe zeigte sich stickstoffhaltig, reagirte alkalisch und liess sich nur schwer in Wasser, aber leichter in Aether und besonders leicht in Spiritus, Benzol und Chloroform lösen. Der Schmelzpunkt lag bei 88° C. Die Lösungen wurden mit gewöhnlichen alkaloidischen Fällungsmitteln gefällt. Die Fällung mit Jodjodkalium war braun. In Mischungen mit neubereiteter Furfurolschwefelsäure gehen von dem Alkaloide violette Streifen [1]) aus. Mit Vanadinschwefelsäure tritt keine Farbenreaction ein. In schwefelsäurehaltigem Wasser gelöst, ruft ein Zusatz von Chlorwasser keine Färbung hervor. Bei Erhitzung mit rauchender Salpetersäure wird der Rückstand von alkoholischer Kalilauge rothgelb gefärbt.

Der Chloroformextract gab bei Verdunstung einen ebenfalls amorphen, gelben, harzähnlichen, stickstoffhaltigen Rückstand, der rein bitter schmeckte. In seinem Verhalten zu den Fällungsmitteln und Alkaloidreagentien stimmte derselbe mit dem vorhergehenden Decompositionsproduct überein, von dem er aber durch Schwerlöslichkeit in Aether und einen höheren Schmelzpunkt abweicht, welcher letztere bei 105° C. liegt.

Bei der Decomposition des Septentrionalins mit Natronlauge wird also ausser zwei amorphen Alkaloiden [2]) auch eine stickstofffreie Säure gebildet, die in ihren Reactionen und Eigenschaften volle Uebereinstimmung mit den bei Zersetzung des Lappakonitins erhaltenen zeigt.

III. Das aus der Chloroformausschüttelung mittelst Alkohol erhaltene Alkaloid kommt in der Mutterpflanze noch sparsamer vor als das Septentrionalin. Klima und locale Verhältnisse scheinen den Alkaloidgehalt nicht zu beeinflussen. Die Ausbeute betrug im Ganzen 27,37 g, was einem Procentsatz von 0,175 % der getrockneten und von 0,017 % der frischen Wurzel entspricht.

Das Alkaloid ist amorph und giebt ein graues oder nach Reinigung mit Kohle ein weissgraues, hygroskopisches, schwach bitter schmeckendes Pulver, das sowohl in Wasserlösung, besonders bei Erwärmung derselben, wie auch unter der Einwirkung von Säuren und Alkalien leicht zersetzt wird. Bei Erhitzung nimmt das Alkaloid eine rothbraune Farbe an und schmilzt bei 137° C. (Corr.). Der Gewichtsverlust beim Trocknen über Schwefelsäure und Chlorcalcium betrug 7,16 %.

Die Polarisationsebene dreht es nach rechts. Bei Polarisationsversuchen mit einer alkoholischen Lösung (Concentration: 0,997 %; eigentl. Gew. bei 25° C.: 0,792; Abweichung: + 72,8′; Rohrlänge: 1 dcm) betrug das Rotationsvermögen + 15,32°.

Das Alkaloid ist leichtlöslich in Alkohol und Chloroform und löst sich nach 4tägiger Maceration bei 18° C. in 23 Theilen destillirten Wassers, 158 Theilen Benzol (eigentl. Gew. = 0,885), 416 Theilen Petroleumaether (eigentl. Gew. = 0,661) und in 1373 Theilen Aether (eigentl. Gew. = 0,72).

Die Lösungen fluoresciren nicht und werden durch die für Alkaloide

---

[1]) Das Lycoctonin gleich den übrigen Akonitalkaloiden (mit Ausnahme des Septentrionalin) geben diese Reaction nicht.

[2]) Diese sind nicht identisch mit Hübschmann's Lycoctonin und Acolyctin.

gewöhnlichen Fällungsmittel gefällt. Die Fällung mit Jodjodkalium ist braunfarbig. Mit concentrirter Schwefelsäure tritt nach einigen Minuten eine tief rothbraune Färbung ein. Furfurol- und Vanadinschwefelsäure geben mit diesem Alkaloid keine charakteristischen Farbenreactionen. Bei Verdunstung mit rauchender Salpetersäure bis zur Trockenheit über einem Wasserbad färbt sich der Rückstand durch eine alkoholische Kalilösung tief blutroth, welche Farbe bald in ein Mahagonibraun übergeht. Platinchlorid giebt bei concentrirter Lösung eine amorphe, weissgelbe Fällung, die von Wasser leicht gelöst wird.

Nachdem das Alkaloid eine längere Zeit über Chlorcalcium verwahrt worden war, und nachdem keine weitere Gewichtsveränderung mehr eingetreten war, wurde dasselbe in offenem Rohr mit Kupferoxyd und vorliegender Silberspirale unter Einleitung von Sauerstoffgas verbrannt. Drei ausgeführte Elementaranalysen gaben folgende Resultate:

I. 0,2907 g Alkaloid	=	0,6399 g CO_2	und	0,21 g H_2O
		0,1745 „ C	„	0.0233 „ H
		60,03 % C	„	8,03 % H.
II. 0,2949 „ „	=	0,6487 g CO_2	„	0,201 g H_2O
		0.1769 „ C	„	0.2203 „ H
		59,98 % C	„	7,57 % H.
III. 0,3138 „ „	=	0,6888 g CO_2	„	0,2098 g H_2O
		0,1878 „ C	„	0,0233 „ H
		59,86 % C	„	7,43 % H.

Durchschnitt = 59,96 % C und 7,68 % H.

Der Stickstoffgehalt wurde nach Kjeldahl's Methode bestimmt.

I. 0,31 g Alkaloid verbrauchte 5,8 ccm ¹/₅ N.-H_2SO_4 = 0,01211 g N = 3,90 % N.
II. 0,3017 „ „ „ 5,5 „ „ „ „ = 0,01183 „ „ = 3,92 „ „

Durchschnitt = 3,91 % N.

Auf Grund der Geneigtheit des Alkaloids, sich schon in einer Wasserlösung und noch mehr bei Neutralisirung dieser mit Säuren zu zersetzen, wobei ein in Säuren und Alkalien unlösliches Decompositionsproduct ausgeschieden wird, habe ich die Doppelverbindung mit Goldchlorid nicht für die Bestimmung des Molekulargewichts benutzen können, sondern habe versucht, dasselbe mit Hülfe der Beckmann'schen[1]) Kochpunktmethode zu ermitteln. Dass ich diese Methode der Bestimmung der Gefrierpunktdepression vorzog, beruhte auf der grösseren Löslichkeit des Alkaloids in Alkohol als in Benzol, sowie darauf, dass bei dem Kochversuch die Alkohollösung keine Veränderung zu erleiden schien.

Die Methode gründet sich darauf, dass der Kochpunkt der Lösung direct im Verhältniss zu der Menge und umgekehrt im Verhältniss zu dem Molekulargewicht der gelösten Substanz steigt. Indem man nun von dem Steigen des Kochpunktes ausgeht, berechnet man also das Molekulargewicht. Hinsichtlich des Apparates und der Manipulationen verweise ich auf die Literatur. Als Lösungsmittel wird Al-

[1]) Ostwald, Zeitschr. für physikalische Chemie, IV, p. 533; VI, p. 437.

kohol gebraucht (Kochpunkt = 78,4° C.); die Kochpunktconstante berechnete ich nach der Formel:

$$dT = \frac{0.02\,T_2{}^{1)}}{W} = \frac{0{,}02 \times 123481{,}96}{214{,}25\,^{2)}} = 11{,}53.$$

Die Formel $M = \frac{r\,g^{3)}}{A} = \frac{11.53 \times 0{,}7914}{0{,}014}$ gibt das Molekulargewicht = 652.

Der Formel $C_{36}H_{55}N_2O_{13}$ entsprechen:

der Berechnung nach:	den Elementaranalysen nach:
C = 59,75 %	C = 59,96 %
H = 7,61 %	H = 7,68 %
N = 3,87 %	N = 3,91 %
O = 28,77 %	O = 28,45 %

Gefundenes Molekulargewicht = 652.
Berechnetes " = 723.

Vorschlagsweise stelle ich für dieses Alkaloid die Benennung **Cynoctonin**[4]) auf, und verwahre mich zugleich gegen die Zuverlässigkeit der für dasselbe angegebenen Formel, welche möglicherweise in Anbetracht der Unbeständigkeit des Alkaloides noch eine Correction erfordern dürfte.

Obgleich a priori ein gutes Resultat hinsichtlich der Untersuchung des Substitutionsproductes des Cynoctonins mit Brom nicht zu erwarten war, stellte ich dieses dennoch dar, indem ich das Alkaloid in destillirtem Wasser unter vorsichtigem Zusatz von Chlorwasserstoffsäure löste. Von der unklaren Lösung wurde das Ungelöste durch Filtrirung ausgeschieden. Das Filtrat wurde mit Bromwasser gefällt, und die von Brom befreite Fällung in einen Trockenapparat gelegt. Die Fällung war amorph und schwerlöslich sowohl in Chloroform, wie in Aether, Alkohol und Benzol.

0,1852 g Substanz verbrauchte 6,3 ccm Silbernitratlösung = 0,0504 g Br = 27,21 % Br.
Die Verbindung $C_{36}H_{52}B_3N_2O_{13}$ erfordert 25 % Br.

Was die Zersetzungsprodukte des Cynoctonins betrifft, so scheinen diese in wesentlichem Grade in Aussehen und chemischen Eigenschaften zu wechseln, je nachdem verschiedene Agentien auf das Alkaloid einwirken, und dieselben erfordern deshalb eine umfassendere Untersuchung, als Material und Zeit hier gestatteten darauf zu verwenden.

Um die schon seit Linné's Zeit streitige Frage zu entscheiden, inwieweit eine giftige Eigenschaft auch den Blättern oder überhaupt den überirdischen Theilen des Aconitum septentrio-

---

[1]) T = absolute Kochtemperatur; W = Verdampfungswärme.
[2]) Landolt und Börnstein, Physikalisch-Chemische Tabellen, Berlin 1883.
[3]) A = Siedepunkterhöhung.
[4]) „Est et alterum aconitum, quod aliqui cynoctonon, alii lycoctonon appellant." Dioscoridis Libri octo (Parisiis 1549), IV, 78.

nale zukommt, wurden Extractionsversuche gemacht, welche positiv ausfielen, und bei denen die Alkaloide in derselben Weise dargestellt wurden, die bei der Verarbeitung der Wurzeln benutzt worden war.

I. Aus 1 kg getrockneter, mit Blumen und Blättern versehener Pflanzenstauden, die bei Kvikkjokk im Juli 1892 gesammelt waren, erhielt ich 0,393 g Lappakonitin und 0,408 g Septentrionalin und Cynoctonin, welche letzteren quantitativ nicht geschieden wurden.

II. 1,225 kg getrockneter Blätter, welche im August 1892 bei Sundsvall eingesammelt waren, und welche von bereits im Fruchtansatz begriffenen Exemplaren herstammten, gaben eine Ausbeute von 0,506 g Lappakonitin und von 0,635 g Septentrionalin und Cynoctonin.

Der Alkaloidgehalt im Ganzen betrug also:

In der getrockneten, blühenden Pflanze von Kvikkjokk 0,08 % und in getrockneten Blättern der ausgeblühten Pflanze von Sundsvall 0,09 %.

Die totale Alkaloidmenge in der getrockneten Wurzel stellt sich also bei Vergleich mit diesen Zahlen 15—17mal höher.

IV. Toxikologisches.

A. Lappakonitin.

1. Allgemeine Wirkungen auf kaltblütige Thiere.

Versuch 1. Rana temporaria. Männchen. Gewicht 31 g.

11 h. 20 m. Injection von 0,00025 g Lappakonitin in den Rückenlymphsack[1]).

25 m. Sitzt ruhig oder bewegt sich ohne Beschwerde. Keine Vermehrung der Hautsecretion. 72 Herzschläge in der Minute.

45 m. Zustand unverändert.

12 h. 5 m. Hebt den Kopf und öffnet das Maul und macht häufig Schluckversuche.

27 m. Der Gang unsicher; die hinteren Extremitäten bewegen sich nur mit Mühe. 72 Herzschläge in der Minute.

30 m. Nausea. Dyspnöe. Krampf in den Hinterbeinen. Pupillen unverändert.

1 h. 2 m. Anhaltende Zuckungen in den Extremitäten und im Körper. Auf den Rücken gelegt behält das Thier diese Lage bei. Reflexreizbarkeit gesteigert. Die Respiration im Abnehmen.

7 m. Der Krampf hört auf; liegt mit ausgestreckten, schlaffen Beinen, die selbst bei mechanischer Reizung nicht an den Körper herangezogen werden. Willkürliche Bewegungen eingestellt. Die Herzthätigkeit auf schwache Contractionen der Herzvorkammer beschränkt. Respirationsstillstand.

30 m. Diastolischer Herzstillstand.

Letale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,008 g.

Versuch 2. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 62 g.

28. IV. 11 h. 23 m. Injection in den Rückenlymphsack von 0,000375 g Lappakonitin.

12 h. 15 m. Gang etwas schleppend. Streicht sich wiederholt über die Injectionsstelle mit den Füssen. Schluckbewegungen. 68 Herzschläge in der Minute.

7 h. — m. Zustand wieder normal.

---

[1]) Hier und fernerhin wurde stets als Injectionsflüssigkeit eine neutrale Wasserlösung der Chlorwasserstoffverbindung des Alkaloides gebraucht.

29\. IV. 3 h. 40 m. Injection von 0,001 g Lappakonitin.
4 h. 25 m. Sitzt von Zeit zu Zeit, nimmt aber am liebsten Bauchlage ein; erhebt dann und wann den Kopf und macht Schluckbewegungen.
5 h. — m. Dyspnöe. Brechkrampf. Bei mechanischer Reizung Reflexe.
30 m. Incoordinirte Bewegungen. Zieht die Rückenlage vor.
6 h. — m. Allgemeiner Krampf. Dyspnöe. Pupillen normal.
15 m. Gelähmt; liegt leblos. Herzperistaltik.
7 h. — m. Diastolischer Herzstillstand.
30\. IV. 10 h. — m. Reagirt nicht auf elektrische Reizung über den Rückgrat.

Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,006 g.
Letale „ „ „ „ 0,016 „

Versuch 3. Rana esculenta. Gewicht 23 g.
11 h. 6 m. Injection in den Rückensack von 0,0003 g Lappakonitin.
8 m. Streicht sich über die Injectionsstelle.
20 m. Liegt auf dem Bauche und sperrt öfter das Maul auf.
50 m. Der Kopf macht nickende Bewegungen.
12 h. — m. Krampfartige Brechbewegungen. Einzelne Krampfzuckungen in den hinteren Extremitäten.
10 m. Dyspnöe. Krampf im Zunehmen.
12 m. Zieht die Rückenlage vor. Hinterbeine paretisch. Die Pupillen stark verengert.
27 m. Respirationsstillstand. Beine schlaff, ausgestreckt, werden bei mechanischer Reizung nicht an den Körper gezogen.
1 h. — m. Zustand unverändert. 26 Herzschläge in der Minute.
3 h. 14 m. Herzstillstand.

Letale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,013 g.

Die bei der Vergiftung von Fröschen mit Lappakonitin gewöhnlich auftretenden Intoxicationssymptome sind kurz zusammengestellt folgende: Bewegungen, die auf Schmerz in der Injectionsgegend deuten, weit offenes Maul, Schluckbewegungen, incoordinirte Bewegungen, Brechkrampf, allgemeiner Krampf, in den hinteren Extremitäten beginnend, Dyspnöe, Abnahme der willkürlichen Bewegungen, Respirations- und Motilitätslähmung, abnehmende Herzthätigkeit, Herzperistaltik und schliesslich diastolischer Stillstand des Herzens.

Versuch 4. Von Ascariden und Tänien, bei der Section einer Katze erhalten, sowie von gewöhnlichen Regenwürmern werden einige Exemplare theils in eine physiologische Kochsalzlösung und theils in eine 0,03 % Lappakonitin enthaltende Kochsalzlösung gelegt; die ersteren werden bei einer Temperatur von 30—40° C. und die letzteren bei gewöhnlicher Zimmertemperatur in flachen Gefässen an der Luft verwahrt. Die Ascariden und Tänien zeigten nach Verlauf von 24 Stunden dieselbe Lebhaftigkeit in der Giftmischung wie in der Kochsalzlösung. Die mit Gift behandelten Regenwürmer zeigten schon nach 10 Minuten der Controllprobe entgegen eine etwas geringere Beweglichkeit, behielten dieselbe jedoch bei und waren nach 24 Stunden noch am Leben.

Das Lappakonitin scheint also auf die Intestinalwürmer gar keinen und auf die Regenwürmer nur einen unbedeutenden Einfluss auszuüben.

2. Allgemeine Wirkungen auf warmblütige Thiere.

Versuch 5. Katze. Gewicht 5100 g.
15\. VIII. 1 h. 39 m. Erhält per os 0,05 g Lappakonitin in Lösung.
57 m. Fängt an unruhig zu werden; wimmert.
58 m. Läuft im Zimmer umher.
59 m. Rast wild.
2 h. — m. Krampfzuckungen in den Hinterbeinen.

15. VIII. 2 h. 1 m. Wirft sich auf den Rücken und bekommt heftige Convulsionen. Hochgradige Dyspnöe. Pupillen abwechselnd erweitert und verengert.
4 m. Liegt fortdauernd in Convulsionen. Pupillen ungeheuer erweitert, reactionslos. Respiration nimmt ab.
5 m. Schwache, verlangsamte Herzschläge.
6 m. Herzstillstand. Pupillenerweiterung merkbar verringert. Urinabgang.

Letale stomachale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0098 g.

Section. Trachea schwach injicirt; Lungen mässig blutgefüllt, zahlreiche nadelknopfgrosse und kleinere subpleurale Ekchymosen zeigend. Die linke Herzkammer enthält theils flüssiges, dunkelfarbiges, theils geronnenes Blut, die rechte nur einige wenige Coagula. Magenschleimhaut, Darm und Darmgekröse bleich. Die Leber blutreich. Die Milz gross, blauschwarz. Urinblase leer, bleich.

Versuch 6. Hund. Gewicht 22 500 g.

15. VIII. 1 h. 35 m. Erhält per os 0,10 g Lappakonitin in Lösung.
45 m. Legt sich und fängt an, sich um den Mund zu lecken.
47 m. Gelbes, schaumiges Erbrechen.
49 m. Erbrechen. Lässt Urin.
51 m. Wiederholtes Erbrechen.
58 m. Anhaltendes Erbrechen und Speichelausfluss; wimmert laut.
2 h. — m. Liegt fortwährend. Bei Versuchen zum Gehen zeigen die Hinterbeine sich unsicher.
8 m. Leichte Dyspnöe. Kein Krampf. Pupillen normal.
12 m. Liegt ruhig. Kein Erbrechen.
35 m. Tiefe Athemzüge. Leckt sich um den Mund.
3 h. 10 m. Erbrechen. Pupillen normal.
45 m. Befindet sich besser, scheint aber angegriffen und liegt am liebsten still; vermag jedoch normal zu gehen.
16. VIII. 8 h. — m. Voll hergestellt und munter; frisst mit gutem Appetit.
10 h. 36 m. Erhält per os 0,15 g Lappakonitin in Lösung.
50 m. Gesteigerter Speichelfluss, Lecken; legt sich nieder.
52 m. Gelbes, schaumiges Erbrechen.
53 m. Eifrige Leckbewegungen; sehr unruhig und wimmert.
54 m. Häufiges Erbrechen.
58 m. Steht auf und geht einige Schritte, wird aber von heftigem Erbrechen überfallen; legt sich auf die Seite.
11 h. — m. Krampfzuckungen in den Beinen, Brechkrampf, Dyspnöe. Pupillen erweitern sich colossal.
1 m. Allgemeiner Krampf. Macht schnappende Athemzüge, worauf die Respiration stockt. Das Herz arbeitet schwach. Extremitäten schlaff. Pupillen ad maximum erweitert, reactionslos.
2 m. Herzstillstand. Der Urin geht ab. Pupillenerweiterung etwas geringer.

Intoxicationsdosis pro Kilogramm Körpergewicht (per os) 0,0044 g.
Letale Dosis „ „ „ „ „ 0,0067 „

Section. Die Larynx und Trachea zeigen schwache Gefässinjection. Keine Blutung in den Zellgeweben zwischen den Halsmuskeln. Die Lungen nicht blutüberfüllt, an den Rändern (besonders den vorderen) emphysematös; keine Ekchymosen. Das Herz ist beinahe ganz blutleer; die rechte Kammer enthält einige dunkelfarbige, lose Coagula. Das Blut in den Gefässen ist von normalem Aussehen und theilweise geronnen. Die Schleimhaut im Oesophagus bleich. Die Magenschleimhaut etwas geröthet und geschwollen. Die Schleimhaut des Dünndarms ist in ihrer ganzen Ausdehnung ödematös geschwollen und an dem oberen Theil des Darmes weit geröthet. Die Leber gross und bluterfüllt. Die Milz bedeutend erweitert und blutreich. Die Nieren zeigen blutgefüllte Rinde und helles Mark. Die Urinblase enthält hellgelben, klaren Urin. Die Dura mater zeigt stark blutgefüllte Gefässe; die Gehirnsubstanz bleich, die Seitenventrikel leer.

Versuch 7. Katze. Gewicht 2500 g.

20. IV.	12 h. 1 m.	54 Herzschläge in der Minute. An der linken Halsseite wird der Sympathicus und der Vagus durchschnitten und in die Vena jugularis ext. 0,001 g Lappakonitin injicirt.
	5 m.	50 Herzschläge in der Minute. Linke Pupille verengert. Linkes Ohr geröthet.
	15 m.	Keine Veränderung.
	1 h. — m.	Keine Veränderung. Trinkt Milch und befindet sich wohl.
21. IV.	10 h. — m.	Liegt ruhig. Linke Pupille verengert; im Uebrigen normal.
22. IV.	12 h. 23 m.	Subcutane Injection von 0,01 g Lappakonitin.
	27 m.	Leckt die Injectionsgegend.
	30 m.	Unruhig, wechselt häufig Platz; Speichel vermehrt, leckt sich eifrig am Maule.
	35 m.	Fibrilläre Muskelzuckungen. Dyspnöe.
	57 m.	Erbrechen von Speiseüberresten.
	1 h. 2 m.	Wiederholtes Erbrechen von dünnflüssigem, schaumigem Mageninhalt. Linke Pupille fortdauernd verengert, die rechte etwas erweitert.
	5 h. — m.	Liegt ruhig.
23. IV.	3 h. — m.	Frisst und scheint völlig hergestellt. Urin giftfrei.
24. IV.	3 h. 50 m.	Subcutane Injection von 0,04 g Lappakonitin.
	4 h. 2 m.	Nach einigem Lecken um den Mund erfolgt Erbrechen.
	5 m.	Schreit und rast wild umher im Bauer.
	6 m.	Heftige Krampfanfälle schütteln den ganzen Körper. Unter heftiger Dyspnöe fällt das Thier zusammen und bleibt regungslos auf der Seite liegen. Die Extremitäten sind vollständig gelähmt.
	7 m.	Die linke Pupille unverändert; die rechte erweitert und verengert sich abwechselnd. Die Respiration hat aufgehört, tritt aber nach künstlicher Einwirkung wieder stossweise ein. Das Herz arbeitet schwach.
	11 h. — m.	Tod. Die rechte Pupille, vorher ad maximum erweitert, ist jetzt etwas verengert.

Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht (subcutan) 0,004 g.
Letale „ „ „ „ „ 0,016 „

Section. Die Lungenpleura zeigt wenige frische und einige ältere Ekchymosen. Die Lungen nicht ödematös. Die Schleimhaut des Magens normal. Die Schleimhaut im oberen Theil des Dünndarmes schwach injicirt, in den übrigen Theilen des Darmes normal. Die Eingeweidewürmer leben. Milz blutgefüllt und gross. Ueber Herz, Leber und Nieren nichts anzumerken. Theils flüssiges, theils geronnenes Blut wird nebst Urin für weitere Untersuchung aufbewahrt.

Versuch 8. Hund. Gewicht 8400 g.

21. IV.	1 h. 50 m.	Subcutane Injection von 0,0084 g Lappakonitin.
	55 m.	Der Hund, anfangs unruhig, erscheint bald wieder munter wie vorher.
	2 h. 15 m.	Beginnt sich unruhig zu zeigen. Speichelfluss stärker.
	30 m.	Wiederholtes Erbrechen, dünne Stühle, Urinabgang.
	35 m.	Gang unsicher. Fibrilläre Muskelzuckungen.
	3 h. — m.	Liegt mit offenem Maul und hängender Zunge. Speichelfluss fortwährend gesteigert. Respiration schneller. Pupillen bedeutend erweitert.
	5 h. — m.	Stuhlzwang. Allgemeiner Zustand besser.
	7 h. — m.	Pupillen fortdauernd erweitert.
22. IV.	11 h. — m.	Völlig hergestellt. Pupillen normal. 108 Herzschläge in der Minute.
	12 h. 20 m.	Subcutane Injection von 0,01 g Lappakonitin.
	30 m.	Noch keine Wirkung. Subcutane Injection von 0,01 g Lappakonitin.
	1 h. 4 m.	Erbrechen.
	12 m.	Erneutes Erbrechen. 124 Herzschläge in der Minute. Fibrilläre Muskelzuckungen. Pupillenerweiterung. Dyspnöe. Incoordinirte Bewegungen.
	6 h. — m.	Frisst mit Begier, ist munter und lebhaft.

24. IV. 3 h. 45 m. Subcutane Injection von 0,04 g Lappakonitin.
4 h. — m. Lecken und Unruhe.
5 m. Erbrechen.
8 m. Dyspnöe und wiederholtes Erbrechen. Taumelt umher, unvermögend, auf den Beinen zu stehen.
10 m. Allgemeiner Krampf.
13 m. Jammert laut; liegt auf der Seite mit ausgestreckten, schlaffen Beinen. Hochgradige Dyspnöe. Pupillen erweitert und erweitern sich noch mehr während der dicht auf einander folgenden Krampfanfälle. Respirationsstillstand. Die Herzthätigkeit fährt fort.
14 m. Künstliche Respiration wird ohne Resultat eingeleitet.

Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht (subcutan) 0,001 g.
Letale „ „ „ „ „ 0,0048 „

Section. Die Lungenpleura zeigt einzelne Ekchymosen. Ueber Trachea, Lungen, Herz und Leber ist nichts anzumerken. Die Gallenblase, injicirt, zeigt ein paar Ekchymosen. Der Magen enthält eine schaumige, gelbe Flüssigkeit, die Schleimhaut ist geröthet, das Duodenum stark injicirt. Der Dünndarm enthält lebende Eingeweidewürmer; in dem unteren Theil sind die Peyerschen Plaques angeschwollen und geröthet; der Dickdarm normal. Milz vergrössert, blutgefüllt. Urin und Blut werden für eine chemische Untersuchung aufbewahrt.

Versuch 9. Hahn. Gewicht 1650 g.

11 h. — m. Subcutane Injection von 0,02 g Lappakonitin.
4 m. Der Hahn steht vorgebeugt mit gesenktem Kopf. Nausea.
5 m. Flattert mit den Flügeln und ist wiederholten Krampfanfällen ausgesetzt.
7 m. Fällt um und bleibt nach einem Krampfausbruch auf dem Rücken liegen.
10 m. Tetanischer Krampf. Respirationsstillstand. Pupillen unverändert.
11 m. Gelähmt. Cornealreflex nicht vorhanden.

Letale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0121 g.

Section. Ekchymosen wurden nur unter der Brustmuskelfascie angetroffen. Darm bleich und zusammengezogen.

Bei den warmblütigen Thieren kommen also hauptsächlich folgende Intoxicationssymptome vor: Unruhe (bei Katzen bis zur Raserei gesteigert), vermehrter Speichelfluss, intensives Erbrechen, Ataxie, gewaltsame und anhaltende, klonische Krampfanfälle (beim Hahn tetanische), Dyspnöe, abwechselnde Erweiterung und Verengerung der Pupillen, motorische Lähmung, Respirations- und Herzstillstand.

3. Einwirkung auf die Respiration.

Das Lappakonitin hat, wie die vorgehenden Versuche gezeigt haben, in seinem mehr vorgeschrittenen Intoxicationsstadium eine allgemeine motorische Lähmung zur Folge. Da diese auch die Respirationsmuskeln berührt, hört unter Fortdauer der Herzthätigkeit das Athemholen auf, und das Thier (bei Warmblütern) stirbt in Folge von Erstickung. Bei der Intoxication von Fröschen vermittelt die Haut bis zuletzt die Respirationsthätigkeit, und die Todesursache ist bei diesen Thieren einer Herzlähmung zuzuschreiben.

4. Einwirkung auf die Blutcirculation.

a) Blutdruckbestimmungsversuche.

Versuch 10. Ein Hund, 8200 g wiegend, wird auf dem Operationstisch festgebunden, worauf die Vena jugul. ext. sin. und Art. carot. dextr. freigelegt

werden. In die erstere wird eine Kanüle eingesetzt und befestigt; die letztere wird mit einem Quecksilbermanometer[1]) in Verbindung gesetzt. Nach bewerkstelligter Tracheotomie und nachdem normaler Blutdruck und Pulsfrequenz bestimmt worden sind, wird intravenös zuerst eine erforderliche Menge schwacher Curarelösung und ferner nach und nach während der Versuchszeit im Ganzen ein Quantum von 0,03 g Lappakonitin oder von 0,0036 g pro Kilogramm Körpergewicht injicirt. T. = Zeit, Bd. = Blutdruck, P. = Pulsfrequenz pro Minute.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. — m.	160—180	100	
1 m.	140—180	108	
2 m.	140—180		
3 m.	150—170	108	Injection von Curare.
4 m.	160—180		Einführung künstlicher Respiration.
5 m.	150—170		
6 m.	120—130		Injection von Curare.
7 m.	130		
8 m.	110—130		Injection von 0,01 g Lappakonitin.
9 m.	100—110		
10 m.	90—110	108	Krampfanfälle.
11 m.	110—120	108	
12 m.	90—130		
13 m.	110—120		
14 m.	130—140		
15 m.	140—160	100	
16 m.	120—140		Injection von 0,01 g Lappakonitin.
17 m.	140—150	76	
18 m.	220—240	160	Krampfanfälle.
19 m.	210	148	
20 m.	210		
21 m.	200—210		
22 m.	150—190		
23 m.	160		
24 m.	160—200		
25 m.	170—200		
26 m.	120—200		
27 m.	120—200		
28 m.	180—240		
29 m.	120—140	100	
30 m.	160—200	80	
31 m.	80—120		
32 m.	80—120		
33 m.	40—80		
34 m.	40—60		Schwache Herzthätigkeit.
35 m.	160—180	108	Krampfanfälle.
36 m.	160—200		
37 m.	120—180		
38 m.	160—180		
39 m.	120—180		
40 m.	100—120		
41 m.	80—120	100	
42 m.	120—160		
43 m.	120—160		
44 m.	80—140		
45 m.	40—80		
46 m.	40—60		

[1]) Als Füllflüssigkeit in der Manometerleitung wird eine Lösung von 186 g Natr. bicarb. und 286 g Natr. carbon. cryst. auf 4000 g Aqua dest. angewandt.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 47 m.	60—140	100	
48 m.	100—140		Krampfanfälle.
49 m.	120—140		
50 m.	100—180	100	
51 m.	60—120		
52 m.	40—80		
53 m.	20—60		
54 m.	80—160		
55 m.	120—160	120	Krampfanfälle.
56 m.	100—120		
57 m.	80—100	80	
58 m.	60—100		
59 m.	40—80	84	
1 h. — m.	40—80		
1 m.	40—80	80	
2 m.	40—80		
3 m.	40—80		
4 m.	40—80		
5 m.	40—100		
6 m.	60—80	96	
7 m.	80—100		Pupillen erweitert.
8 m.	80—120		
9 m.	80—100		
10 m.	60—80		
11 m.	40—80		Injection von 0,01 g Lappakonitin.
12 m.	60—80		
13 m.	40—80		
14 m.	40—60	48	
15 m.	20—40		
16 m.	20—40		
17 m.	10—40		
18 m.	0—20	60	
19 m.	0—20		
20 m.	0	22	
21 m.	0—10		
22 m.	0—10		
23 m.	0—10		
24 m.	0—10	12	
25 m.	0—5		
26 m.	0		

Section. Nirgends Ekchymosen. Die Blutgefässfüllung etwas vermehrt in den Schleimhäuten des Ventrikels und Duodenums. Die Milz vergrössert und blutgefüllt. Ueber die übrigen Organe nichts zu bemerken. Urin wird für weitere Untersuchung aufbewahrt.

Versuch II. Eine Katze, 3300 g wiegend, wird wie bei dem vorgehenden Versuch, jedoch mit dem Unterschiede präparirt, dass Curarisation und Tracheotomie in Wegfall kommen. Im Ganzen wird 0,01 g oder pro Kilogramm Körpergewicht 0,003 g Gift injicirt. R. = Respirationsfrequenz pro Minute.

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen.
4 h. 50 m.	140—160	160	40	
51 m.	150			
52 m.	150—160			
53 m.	150—180			

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen.
4 h. 54 m.	130—160			
55 m.	140—180			
56 m.	140—180			
57 m.	160—180			
58 m.	140—180			
59 m.	140—160			
5 h. — m.	140—160			
1 m.	150—160			
2 m.	160—190			
3 m.	150—170			
4 m.	150—170	160	40	0,005 g Lappakonitin wird intravenös injicirt.
5 m.	150—170			
6 m.	140—160	150		
7 m.	150	150		
8 m.	150—180			
9 m.	160—180			
10 m.	160—180	156		
11 m.	160—180			
12 m.	160—190	160	66	
13 m.	160—180			
14 m.	170—180			
15 m.	180—200			
16 m.	200	150		
17 m.	180—190			
18 m.	140—180	150		
19 m.	160—180			
20 m.	160—180			
21 m.	100—180			
22 m.	90—160	130		
23 m.	80—150		80	
24 m.	70—160			
25 m.	80—130	130		
26 m.	70—120		75	
27 m.	110—140			
28 m.	100—120	150	80	
29 m.	40—90	140	75	Injection von 0,005 g Lappakonitin.
30 m.	50—90			Tetanischer Krampf. Pupillenerweiterung.
31 m.	60—80			
32 m.	60—90			Puls unregelmässig, nicht zählbar.
33 m.	20—80		60	
34 m.	30—90			
35 m.	40—90			
36 m.	40—90			
37 m.	40—80			
38 m.	40—100			
39 m.	80—100	94		Pupillen stark erweitert.
40 m.	100—110			Der Vagus und Sympath. werden auf der rechten Halsseite durchschnitten.
41 m.	100—120	104		Rechte Pupille verengert.
42 m.	100—110			
43 m.	120—140	120		Der Versuch wird abgebrochen.

5 h. 50 m. Das Thier liegt auf der Seite; bei Versuchen auf den Beinen zu stehen, fällt es um. Die Vorderbeine sind vollständig gelähmt, die hinteren paretisch. Hochgradige Dyspnöe. Die rechte Pupille verengert, die linke erweitert. Das Thier wird entblutet.

Section. Die Lungen zeigen nur wenige Ekchymosen. Der Darm zusammengezogen. Keine Veränderungen in der Magendarmschleimhaut. Die

Milz vergrössert und blutgefüllt, mit Ekchymosen. Das Nierenmark blutgefüllt. Die Urinblase enthält braungelben, trüben Urin.

Aus vorstehenden zwei Versuchen geht hervor, dass in erster Reihe der Blutdruck und ebenso die Pulsfrequenz unmittelbar nach Einführung des Giftes ins Blut für einige Augenblicke unbedeutend abnimmt, um hierauf schnell wieder auf ihre früheren Höhenpunkte und sogar darüber hinauszusteigen. Mit Unterbrechung während der Krampfanfälle, während deren der Blutdruck und die Pulsfrequenz steigt, tritt später eine fortdauernde Depression ein, so dass (Versuch 10) nach einer lange anhaltenden und bedeutenden Fluctuation beide auf ein Minimum herabsinken und die Herzthätigkeit aufhört.

b) Durchströmungsversuch mit einem isolirten Froschherzen an dem Williams'schen Apparat.

Versuch 12. Ein Froschherz wird frei präparirt, nachdem die nöthigen Gefässe unterbunden worden sind. Durch die Aorta und die Atrioventrikularöffnung wird in die Kammer ein gebogenes Metallröhrchen eingeführt, welches mit einem doppelten Röhrchensystem so in Verbindung gebracht wird, dass nach Belieben vergiftetes Blut oder eine normale Mischung von 3 Theilen defibrinirten Blutes und 2 Theilen einer physiologischen Kochsalzlösung zugeführt werden kann [1]. T bedeutet Zeit, P die Anzahl der Herzcontractionen pro Minute und Q das Volumen des pro Minute durch den Apparat getriebenen Blutes. Der Apparat enthält 50 ccm Flüssigkeit.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 9 m.	36	3,5	Normale Blutmischung.
10 m.	36	6,5	
11 m.	35	6,5	
12 m.	37	6,5	
13 m.	38	6,5	0,0004 g Lappakonitin. Conc. also: 0,0004 : 50,0, d. h. 0,0008 %.
14 m.	36	6	
15 m.	38	6	
16 m.	38	6	
18 m.	41	6	
19 m.	40	6	
20 m.	40	6	
21 m.	40	5,5	
22 m.	42	5,5	
25 m.	43	6	
26 m.	41	5,5	0,0004 g Lappakonitin. Conc. also: 0,0008 : 50,0, d. h. 0,0016 %.
27 m.	42	6	
28 m.	40	5	
30 m.	38	3	
32 m.	35	2,5	
37 m.	35	2,5	
38 m.	35	2,5	

[1]) Hinsichtlich der Construction und Anwendung des Williams'schen, später von Maki und Perles verbesserten Apparates verweise ich auf Kobert, R., „Lehrbuch der Intoxicationen“ (Stuttgart 1893), p. 124, wo der Apparat abgezeichnet und beschrieben ist, und wo weitere Literaturangaben sich finden.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 40 m.	34	2	
42 m.	35	4	
44 m.	36	4	
47 m.	35	4	0,0004 g Lappakonitin. Conc. also: 0,0012 : 50,0.
49 m.	35	4	
50 m.	32	3,5	
51 m.	32	3,5	
53 m.	29	3,5	
55 m.	29	3,5	
57 m.	29	3,5	0,0004 g Lappakonitin. Conc. also: 0,0016 : 50,0.
58 m.	28	3,5	
59 m.	28	3,5	
12 h. 1 m.	29	3,5	
3 m.	30	3,5	0,0004 g Lappakonitin. Conc. also: 0,002 : 50,0.
5 m.	31	3,5	
6 m.	31	3	0,0004 g Lappakonitin. Conc. also: 0,0024 : 50,0.
7 m.	29	3	
8 m.	23	2,5	
13 m.	15	2,5	Verlängerte Diastolen.
18 m.	15	2	
21 m.	13	2,5	
24 m.	12	2,5	Herzperistaltik.
26 m.	10	2,5	
28 m.	8	2	
29 m.	0	0	Stillstand in Diastole.
36 m.	4	0,5	Normale Blutmischung.
37 m.	8	1,6	
38 m.	19	2	
39 m.	20	2	

Wie aus dem Versuch hervorgeht, bewirkt das Lappakonitin in dem isolirten Herzen bei Durchströmung mit schwacher Giftmischung zuerst eine unbeachtenswerthe Verringerung und darauf einige Steigerung der Anzahl der Herzcontractionen, während gleichzeitig das Arbeitsvermögen des Herzmuskels abnimmt. Bei stärkerer Concentration folgt in beiden Beziehungen eine fortdauernde Depression, bis endlich nach eingetretener Peristaltik die Herzthätigkeit aufhört. Das in Diastole stehende Herz fängt von Neuem an zu arbeiten, wenn ihm eine normale Blutmischung zugeführt wird.

c) Versuche an Fröschen mit freigelegtem Herzen.

Versuch 13. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 44 g.

T.	P.	Bemerkungen.
30. IV. 12 h. 20 m.	60	
21 m.		Injection im Rückensack von 0,0002 g Lappakonitin.
30 m.	60	

T.	P.	Bemerkungen.
30. IV. 12 h. 40 m.	60	
50 m.	60	
1 h. — m.	60	
20 m.	60	Die Bewegungen fangen an unsicher zu werden.
30 m.	56	Dyspnöe, Krampf.
40 m.	54	Respirationsstillstand.
50 m.	42	Extremitäten gelähmt.
2 h. — m.	36	
10 m.	28	Herzperistaltik.
16 m.		Herzthätigkeit unregelmässig mit einzelnen Kammercontractionen und 16 Vorkammercontractionen per Minute.
25 m.		16 Vorkammercontractionen; Kammer in Diastole.
30 m.		Herzstillstand.
1. V. 9 h. 5 m.	44	Hinterbeine paretisch.

Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0045 g.

Versuch 14. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 47 g.

T.	P.	Bemerkungen.
1. V. 3 h. 45 m.	60	
50 m.	60	Injection in den Rückensack von 0,005 Lappakonitin.
4 h. — m.	56	
10 m.	54	
20 m.	54	
30 m.	54	Dyspnöe.
40 m.	54	
45 m.	38	Krampf.
47 m.	36	Liegt wie leblos.
48 m.	22	Herzperistaltik.
5 h. 2 m.		Das Herz zeigt nur schwache Vorkammercontractionen.
3 m.		In den Herzbeutel wird 1 Tropfen Atropinlösung eingetröpfelt.
4 m.		Einzelne Kammer- und mehrere Vorkammercontractionen.
5 m.	16	
10 m.	34	
6 h. — m.	45	
2. V. 8 h. — m.		Herzstillstand. Atropin aufgetropft hat keine Wirkung.

Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,1064 g.

Versuch 15. Rana temporaria. Gewicht 36 g.

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 53 m.	52	Injection von 0,005 g Lappakonitin.
58 m.	48	
1 h. — m.	44	
4 m.	44	Krampf. Dyspnöe.

T.	P.	Bemerkungen.
1 h. 7 m.	42	
10 m.	40	
12 m.	40	Lähmung.
13 m.	40	Injection von 0,01 g Pilocarpin.
14 m.	28	
15 m.	0	
40 m.	0	Eintröpfelung in den Herzsack von 3 Tropfen Atropinlösung (1 ccm = 0,0005 g).
41 m.	32	
2 h. 10 m.	32	
45 m.	28	
3 h. 34 m.	12	
4 h. 7 m.	4	
40 m.	2	
41 m.	2	Erneute Atropineintröpfelung.
42 m.	18	
43 m.	32	
8 h. — m.	12	

Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,1389 g.

Versuch 16. Rana temporaria. Männchen. Gewicht 39 g.

T.	P.	Bemerkungen.
1 h. 16 m.	44	
17 m.	44	Injection von 0,01 g Pilocarpin.
18 m.	36	
19 m.	0	
41 m.	0	Eintröpfelung in den Herzsack von 3 Tropfen Atropinlösung.
42 m.	40	
2 h. 10 m.	52	
45 m.	48	
3 h. 32 m.	44	
4 h. — m.	36	
5 h. — m.	34	
6 h. — m.	26	
8 h. — m.	0	Eintröpfelung von Atropin ruft von Neuem einige wenige, aber kräftige Herzcontractionen hervor.

Aus vorstehenden Versuchen geht hervor, dass das Lappakonitin nicht eher in wesentlichem Grade die Pulsfrequenz verringert, als bis auch sonstige Intoxicationssymptome eingetreten sind. Nachdem die bis zuletzt noch recht kräftigen Contractionen sich an Zahl verringert und eine peristaltische Natur angenommen haben, hören erst die Kammercontractionen und dann die Vorkammercontractionen auf; das Herz bleibt in Diastole und mit Blut gefüllt stehen. Wie Versuch Nr. 13 zeigt, kann bei nicht zu hochgradiger Vergiftung die Herzthätigkeit nach einiger Zeit von Neuem spontan eintreten. Dass bei der Anwendung von Atropin die Herzthätigkeit sofort wieder anfängt, zeigt der Versuch Nr. 14. Das Lappakonitin erinnert in dieser Beziehung an das Nikotin und Pilokarpin. Durch Versuch Nr. 15 wird dieses bestätigt: eine verhältnissmässig grosse Dosis Lappakonitin

scheint hier in seiner Wirkung insofern mit dem Pilokarpin gemeinsam zu wirken, als dieselbe Menge Atropin bei diesem Versuch nicht vermag, die Herzthätigkeit in gleichem Grade zu steigern, wie in dem nachfolgenden Fall, bei dem nur allein eine Pilokarpinvergiftung vorliegt.

d) Durchströmungsversuch mit überlebenden Organen von warmblütigen Thieren.

Versuch 17. Hierzu wurde die Niere eines kurz vorher geschlachteten Ochsen angewandt. Hinsichtlich des Apparates und der Ausführung des Versuches selbst verweise ich auf Kobert's und Thomson's Arbeiten[1]). T. = Zeit; Q. = Volumen von während 1 Minute durchflossenem in ccm; L. = Lappakonitin; Conc. = Concentration des Giftes im Blute.

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 25 m.	100	Blutdruck 2 × 80 mm Hg.
26 m.	100	Normales Blut.
27 m.	90	
28 m.	105	
29 m.	95	
30 m.	95	
31 m.	90	
32 m.	90	
33 m.	80	
34 m.	80	
35 m.	75	
36 m.	80	
37 m.	80	
38 m.	80	
39 m.	80	
40 m.	90	0,02 g L. auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 10 000.
41 m.	135	Normales Blut.
42 m.	110	
43 m.	115	
44 m.	105	
45 m.	110	
46 m.	100	
47 m.	95	
48 m.	90	
49 m.	80	
50 m.	75	
51 m.	70	
52 m.	70	
53 m.	70	
54 m.	70	0,02 g L. auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 10 000.
55 m.	105	
56 m.	120	Normales Blut.
57 m.	95	
58 m.	90	
59 m.	85	

[1]) Kobert, Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 22, 1886, p. 77. — Thomson, Diss. Dorpat 1886.

T.	Q.	Bemerkungen.
4 h. — m.	80	
1 m.	80	
2 m.	75	
3 m.	75	
4 m.	75	
5 m.	75	
6 m.	95	0,05 g L. auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 4000.
7 m.	130	Normales Blut.
8 m.	110	
9 m.	90	
10 m.	90	0,05 g L. auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 4000.
11 m.	90	Normales Blut.
12 m.	115	Nachwirkung der vorhergegangenen Vergiftung.
13 m.	100	
14 m.	100	
15 m.	100	
16 m.	90	
17 m.	80	
18 m.	75	

Aus diesem und zwei anderen, unter constantem Druck ausgeführten und übereinstimmenden Versuchen geht hervor, dass Lappakonitin zufolge peripherer Gefässlähmung die Nierengefässe erweitert. Die grösste von der Vergiftung verursachte Vermehrung des aus den Nierenvenen ausgeflossenen Blutvolumens betrug 73% der unmittelbar vor der Einführung der Giftmischung gelieferten Blutmenge.

5. Wirkung auf das neuromuskuläre System.

a) Einwirkung auf sensible Nerven.

Um zu ermitteln, ob Lappakonitin die sensiblen Nerven lähmt, wurden folgende Experimente sowohl mit decapitirten wie nichtdecapitirten Fröschen angestellt. Nachdem der „Reflexfrosch“ mittelst Brustbinde an einem Stativ aufgehängt worden war, wurde der Grad der Reflexerregbarkeit dadurch bestimmt, dass die herabhängenden hinteren Extremitäten mit einer 1 %igen Mischung concentrirter Schwefelsäure und Wasser in Berührung gebracht wurden, wobei die Reactionszeit mit Hülfe eines Tactmessers gemessen wurde, der 100 einfache Pendelschläge in der Minute machte. Nach jeder Fusseintauchung folgte sofort eine Abwaschung in schwach ammoniakhaltigem Wasser.

Versuch 18. Mittelgrosser, nicht decapitirter Frosch.

T.	Rechtes Bein	Linkes Bein	Bemerkungen.
	Reflex tritt ein nach:		
3 h. 38 m.	2 Metronomschlägen	2 Metronomschlägen	Rechtsseitige Unterbindung von A. und V. iliac.
39 m.	2 „	2 „	
40 m.	2 „	2 „	

T.	Rechtes Bein	Linkes Bein	Bemerkungen.
	Reflex tritt ein nach:		
3 h. 43 m.	2 Metronomschlägen	3 Metronomschlägen	Injection in das linke Bein v. 0,00016 g Lappakonitin.
44 m.	2 „	3 „	
45 m.	3 „	4 „	
50 m.	3 „	6 „	Injection in das linke Bein v. 0,00008 g Lappakonitin.
52 m.	3 „	6 „	
55 m.	3 „	13 „	Injection in das linke Bein v. 0,00008 g Lappakonitin.
56 m.	3 „	17 „	
57 m.	3 „	42 „	
58 m.	3 „	89 „	
59 m.	4 „		Kein Reflex nach 16 Min.
4 h. 3 m.	8 „		
6 m.	9 „		Der Frosch zeigt keine Andeutung von motorischer Lähmung, sondern führt mit beiden Hinterbeinen kräftige Bewegungen aus. Trotzdem ist beim Eintauchen kein Reflex zu erzielen.

Versuch 19. Mittelgrosser, nicht decapitirter Frosch.

T.	Rechtes Bein	Linkes Bein	Bemerkungen.
	Reflex tritt ein nach:		
4 h. 37 m.	2 Metronomschlägen	2 Metronomschlägen	
38 m.	3 „	2 „	
39 m.	2 „	2 „	Das linke Bein wird während 10 Min. in eine neutrale Lappakonitinlösung gelegt, welche im ccm 0,00033 g Gift enthält.
51 m.	3 „	27 „	
52 m.	2 „	26 „	
53 m.	3 „	21 „	Das linke Bein wird nochmals während 10 Min. in dieselbe Lösung gelegt.
5 h. 5 m.	3 „	31 „	
6 m.	4 „	32 „	
7 m.	4 „	24 „	Der Versuch wird abgebrochen.
10 m.			Parese fängt an im linken Beine einzutreten. Beide Beine reagiren auf elektrische Reizung des Rückenmarkes und der Nerven.

Versuch 20. Mittelgrosser, decapitirter Frosch.

T.	Rechtes Bein	Linkes Bein	Bemerkungen.
	Reflex tritt ein nach:		
6 h. 29 m.	3 Metronomschlägen	3 Metronomschlägen	
30 m.	4 „	3 „	
31 m.	3 „	3 „	Das linke Bein wird während 10 Min. in eine neutrale Lappakonitinlösung getaucht, welche im ccm 0,00033 g Gift enthält.

T.	Rechtes Bein	Linkes Bein	Bemerkungen.
	Reflex tritt ein nach:		
6 h. 44 m.	2 Metronomschlägen	8 Metronomschlägen	
45 m.	2 „	10 „	
46 m.	3 „	12 „	
47 m.	2 „	14 „	
48 m.	3 „	10 „	Das linke Bein wird während 10 Min. in dieselbe Lösung gelegt.
7 h. 2 m.	3 „	12 „	
3 m.	4 „	16 „	
4 m.	4 „	21 „	
5 m.	4 „	16 „	Der Versuch wird abgebrochen. Beide Beine reagiren auf elektrische Reizung.

Aus den angeführten Beispielen geht hervor, dass Lappakonitin sowohl bei äusserer localer Application, wie auch in noch höherem Grade nach subcutaner Injection bei Fröschen die Hautsensibilität verringert oder aufhebt, indem die Reflexreizbarkeit, trotz Erhaltenbleibens des willkürlichen Bewegungsvermögens und trotz des Functionsfähigbleibens der Reflexcentren im Rückenmark, geringer wird oder aufhört.

b) Einwirkung auf die motorischen Nerven und das centrale Nervensystem.

Bei Vergiftung von Fröschen mit Lappakonitin treten, wie das allgemeine Wirkungsbild der Versuche 1 und 2 an die Hand giebt, zuerst klonischer Krampf und dann Lähmung auf. Auch bei den warmblütigen Thieren (Versuche 5 und 6) geht der Lähmung ein Reizungsstadium voraus. Um zu ermitteln, ob diese Aeusserungen von Reizung und Depression centralen oder peripheren Ursprungs sind, wurden folgende Versuche angestellt:

Versuch 21. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 59 g.

4 h. 5 m. Injection in den Rückenlymphsack von 0,005 g Lappakonitin.
15 m. Krampfzuckungen in den hinteren Extremitäten.
16 m. Hohe Durchschneidung des N. ischiadic. sin. Der Krampf hört sofort in dem linken Beine auf, dauert aber in dem rechten fort.
17 m. Das Rückenmark wird dicht unterhalb des verlängerten Markes durchschnitten. Der Krampf hört auch in dem rechten Beine auf.

Versuch 22. Rana temporaria. Männchen. Gewicht 32 g.

Auf der rechten Seite wird eine hohe Unterbindung der A. und V. iliac. gemacht.

7 h. 45 m. Injection in den Rückenlymphsack von 0,005 g Lappakonitin.
52 m. Beide Beine reagiren auf die Einwirkung von Essigsäure.
8 h. 8 m. Das linke Bein reagirt nicht auf Essigsäure.
8 h. 20 m. Das linke Bein gelähmt, reagirt nicht auf elektrische Reizung des N. ischiadic., wohl aber bei directer Muskelreizung. Wenn beide Beine in gekrümmter Stellung an den Körper gezogen werden und die Rückgratgegend der Einwirkung eines elektrischen Stromes ausgesetzt wird, streckt sich die hintere rechte Extremität blitzschnell aus, während die linke ihre Lage beibehält. Das rechte Bein führt ausserdem spontane Bewegungen aus und reagirt auf Pinselung mit Essigsäure und elektrische Reizung des N. ischiadicus.

Versuch 23. An einem Frosche wird der N. ischiadicus in möglichster Ausdehnung frei präparirt und in Verbindung mit dem M. gastrocnemius gelassen.

3 h. 55 m. Nerv und Muskel, beide auf directe und indirecte elektrische Reizung reagirend, werden in eine neutrale 0,01 %ige Lösung von Lappakonitin in physiologischer Kochsalzlösung eingelegt.

4 h. 35 m. Der Muskel reagirt fortdauernd bei unverändertem Rollenabstand (140 mm) auf directe elektrische Reizung. Die Reizung des N. ischiadicus ruft dagegen auch bei Anwendung des stärksten Stromes keine Muskelcontraction hervor.

Die Controllprobe, mit Muskel und Nerv ausgeführt, die in eine physiologische Kochsalzlösung gelegt waren, giebt in beiden Fällen ein positives Resultat schon bei Anwendung eines schwachen Stromes.

Versuch 24. Präparation wie beim vorhergehenden Versuch.

3 h. 57 m. N. ischiadicus wird in 0,01 %ige neutrale Alkaloidkochsalzlösung und der Muskel in eine physiologische Kochsalzlösung gelegt; bei einem anderen Präparat wird die umgekehrte Anordnung gebraucht.

4 h. 37 m. Der Muskel reagirt auf elektrische Nervenreizung bei 135 mm. Rollenabstand in dem ersteren Falle, aber nicht in dem letzteren.

c) Einwirkung auf isolirte Muskeln.

Versuch 25. Zwei Musculi gastrocnemii werden an einem Frosche frei präparirt.

5 h. 50 m. Der eine Muskel wird in eine 0,03 %ige neutrale Alkaloidkochsalzlösung und der andere in eine physiologische Kochsalzlösung gelegt.

7 h. 30 m. Die Reizbarkeit für faradischen Strom ist beinahe unverändert bei beiden Muskeln noch vorhanden.

Auf Grund der angeführten Beispiele aus meiner zur letzten Rubrik gehörenden Versuchsserie erhellt, dass die Reizungserscheinungen bei der Lappakonitinvergiftung centraler Natur sind, und zwar scheinen dieselben, da ein cerebrales Krampfcentrum bei Fröschen nicht bekannt ist, von dem Krampfcentrum in der Medulla oblongata auszugehen. Die Motilitätsparalyse wird dagegen analog der Curarewirkung von einer peripheren Lähmung der motorischen Nervenenden bedingt. Der Muskel selbst behält seine Reizbarkeit bei.

6. Wirkung auf die Pupille.

Bei Rana temporaria habe ich nicht bemerkt, dass Lappakonitin bei Einspritzung unter die Haut irgend eine Veränderung der Pupille zur Folge hatte; bei den verhältnissmässig wenigen Versuchen, die ich Gelegenheit hatte mit Rana esculenta anzustellen, habe ich im Allgemeinen, wie z. B. bei Versuch Nr. 3, eine Pupillenverengerung bemerkt.

Bei Einträpfelung einer 0,04 %igen Lösung in die Augen, sowohl an mir selbst wie an warmblütigen Thieren, trat keine Reaction ein. Dagegen hat sich, wie bei den Versuchen 5—8 etc. bemerkt worden ist, sowohl nach subcutaner wie auch nach intravenöser Injection eine hochgradige Pupillenerweiterung geltend gemacht, und während des Höhepunktes des Krampfstadiums kann man sehen, wie die Pupillen sich wechselweise erweitern und verengern. Durchschneidet man den N. sympathicus, so zieht sich die entsprechende Pupille zu-

sammen. Die ad maximum erweiterte Pupille zeigt nach dem Tode mässige Erweiterung.

Diese toxische Mydriasis, welche bei localer Anwendung nicht eintritt, und die auch bei Injection des Giftes in dem Falle ausbleibt, dass der Hals-Sympathicus durchschnitten wird, scheint also auf einer vorübergehenden Reizung des Pupillenerweiterungscentrums durch Lappakonitin zu beruhen und muss also als Mydriasis spastica centralis[1]) bezeichnet werden.

7. Einwirkung auf das Blut.

Versuch 26. In jede von 4 Glasröhren wurden 20 ccm einer Mischung von 10 ccm defibrinirten Hundeblutes und 190 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung eingegossen; jede dieser Röhren wurde mit einer neutralen, resp. 1, 2, 3 und 10 cg Lappakonitin enthaltenden Kochsalzlösung versetzt. Nach Verlauf von 24 Stunden hatten die Blutkörper sich gesenkt, ohne zusammen zu kleben oder irgend eine Aenderung zu erleiden; die über denselben stehende Flüssigkeit war völlig klar und farblos.

Versuch 27. Undefibrinirtes Hundeblut, in 4 Röhren vertheilt, wurde mit einer Lappakonitinkochsalzlösung von wechselnder Concentration gemischt und nebst 2 Controllröhren, von denen die eine nur Blut und die andere Blut und eine Kochsalzlösung enthielt, während 24 Stunden beobachtet, ohne dass sich etwas Besonderes gezeigt hätte.

Bei dieser Untersuchung ergab sich also, dass Lappakonitin den Coagulationsprocess des Blutes nicht hindert, ja nicht einmal merkbar beeinflusst, und dass es die rothen Blutkörperchen nicht auflöst.

8. Einwirkung auf das Protoplasma.

Versuch 28. Als Versuchsobject diente etwas Flimmerepithel aus der Mundschleimhaut eines Frosches, das in eine Kochsalzlösung gelegt wurde, welche auf 1 ccm Lösung 0,01 g Alkaloid enthielt; nach Verlauf von 3 Stunden war die Cilienbewegung noch ebenso lebhaft wie vorher.

Versuch 29. Versuchsobject: Die Haarbekleidung des Staubfadens bei der Tradescantia virginica, sowie das Parenchym von der unteren Blattseite der Vallisneria spiralis; die gleiche Giftmischung wie bei vorhergehendem Versuch wurde auch hier angewandt, und auch hier hatte das Gift keine Wirkung, indem die interessante Protoplasmaströmung mehrere Stunden lang unbehindert fortfuhr.

Lappakonitin besitzt also keine abtödtende Wirkung für thierisches oder pflanzliches Protoplasma.

9. Sectionsbefund, sowie einige Worte über die Elimination und den Nachweis des Giftes im Organismus.

Wie die Sectionsprotokolle der letal verlaufenen Intoxicationsfälle zeigen, bemerkt man gewöhnlich bei der Obduction Ekchymosen in der Lunge und in einzelnen Fällen auch in anderen

[1]) Kobert, R., Lehrbuch der Intoxicationen (Stuttgart 1893), p. 149.

Organen, wie in der Milz, der Gallenblase und (beim Hahn) im Brustmuskel. Die Milz ist stets blutreich und vergrössert. Die Schleimhaut des Magens und Darmes zeigt oft eine mehr oder weniger bedeutende Ueberfüllung der Blutgefässe, und dieselbe ist in langsam verlaufenden Fällen ödematös aufgelockert.

Chemisch und toxikologisch kann das Gift im Urin und bei hochgradiger, von schnellem letalen Ausgang begleiteter Vergiftung auch im Blute nachgewiesen werden. Dass man, besonders in lange hinausgezogenen Fällen, das Alkaloid nicht immer im Blute wiederfindet, beweist, dass dasselbe schnell eliminirt wird.

Um Lappakonitin im Blute oder Urin nachzuweisen, habe ich folgendes Verfahren zweckmässig gefunden. Die Flüssigkeit wird zur Trockne verdampft und der Rückstand (Blutcoagulum nach vorhergehender Pulverisirung) unter schwacher Ansäuerung durch Weinsteinsäure mit Alkohol macerirt. Das Filtrat wird abgedampft und der Rückstand mit schwach angesäuertem Wasser extrahirt. Die Lösung wird mit Natriumbicarbonat versetzt, bis alkalische Reaction erreicht ist, und dann sofort mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Abdunstung des Chloroforms auf zwei Uhrgläsern wird der eine Verdunstungsrückstand mit Vanadinschwefelsäure geprüft, und mit dem anderen, in einigen Tropfen angesäuerten Wassers gelösten, wird eine Injection an einem Frosche vorgenommen. — Mit Anwendung dieser Methoden habe ich die Resultate erhalten, welche die nachstehende Tabelle angiebt.

Versuchsthier	Blutuntersuchung		Urinuntersuchung	
	Chemische Nachweisungsmethode	Toxikologische Nachweisungsmethode	Chemische Nachweisungsmethode	Toxikologische Nachweisungsmethode
Katze (Versuch 7). Dosis Gift pro Kilogramm Körpergewicht: 0,016 g. Totale Menge Gift: 0,04 g. Länge der Intoxicationszeit[1]): 21 m.	Schwache Reaction.	Intoxicationssymptome.	Starke Reaction.	Schnell verlaufende Intoxicationssymptome mit letalem Ausgang.
Hund (Versuch 8). Dosis Gift pro Kilogramm Körpergewicht: 0,0048 g. Totale Menge Gift: 0,04 g. Länge der Intoxicationszeit: 29 m.	Keine Reaction.	Schwache Intoxicationssymptome.	Starke Reaction.	Intoxicationssymptome mit letalem Ausgang.
Hund (Versuch 10). Dosis Gift pro Kilogramm Körpergewicht: 0,0036 g. Totale Menge Gift: 0,03 g. Länge der Intoxicationszeit: 76 m.	Schwache Reaction.	Schwache Intoxicationssymptome.	Starke Reaction.	Intoxicationssymptome mit letalem Ausgang.

[1]) Berechnet von der Einspritzung des Giftes bis zum Todesmoment.

Versuchsthier	Blutuntersuchung		Urinuntersuchung	
	Chemische Nachweisungs-methode	Toxikologische Nachweisungs-methode	Chemische Nachweisungs-methode	Toxikologische Nachweisungs-methode
Katze (Versuch 11). Dosis Gift pro Kilogramm Körpergewicht: 0,003 g. Totale Menge Gift: 0,01 g. Länge der Intoxicationszeit: 45 m.	Keine Reaction.	Keine Intoxicationssymptome.	Schwache Reaction.	Schwache Intoxicationssymptome.

10. Ueber die Wirkung der Zersetzungsproducte des Lappakonitins.

I. Zersetzung durch Erhitzung mit destillirtem Wasser.

Sowohl die in der Röhre zurückbleibenden ungelösten wie auch die aus alkalischer Lösung mit Aether und Chloroform extrahirten harzähnlichen Stoffe wirkten bei angestellten Versuchen mit Fröschen gleichartig mit dem krystallisirten Lappakonitin.

II. Zersetzung durch Erhitzung mit Normal-Natronlauge.

1. In Aether lösliches Alkaloid. — Behufs Bereitung der Injectionsflüssigkeit wurde das Alkaloid in destillirtem Wasser unter Zusatz von Chlorwasserstoffsäure bis zu neutraler Reaction gelöst.

Versuch 30. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 37 g.
1. VII. 11 h. 30 m. Injection in den Rückenlymphsack von 0,0025 g Alkaloid.
1 h. 15 m. Keine Wirkung. Injection von 0,005 g Alkaloid.
4 h. 45 m. „ „ „ „ 0,01 „ „
5 h. 35 m. „ „ „ „ 0,02 „ „
6 h. 50 m. „ „
2. VII. 9 h. — m. Der Frosch befindet sich völlig normal.

Injectionsmenge: 0,0375 g, einer Menge von 1,0135 g pro Kilogramm Körpergewicht entsprechend.

Versuch 31. Rana esculenta. Männchen.. Gewicht 17 g.
1. VII. 5 h. 20 m. Injection in den Rückensack von 0,005 g Alkaloid.
37 m. Keine Wirkung. Injection von 0,01 g Alkaloid.
6 h. 50 m. Keine Wirkung.
2. VII. 9 h. — m. Der Frosch fortdauernd völlig normal.

Injectionsmenge: 0,015 g, einer Menge von 0,8823 g pro Kilogramm Körpergewicht entsprechend.

2. In Aether unlösliches Alkaloid. Zur Injection wird eine mit Chlorwasserstoffsäure neutralisirte Wasserlösung angewandt.

Versuch 32. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 35 g.
3. VII. 11 h. 45 m. Injection in den Rückensack von 0,0025 g Alkaloid.
1 h. 18 m. Keine Wirkung. Injection von 0,005 g Alkaloid.
4 h. 48 m. „ „ „ „ 0,01 „ „
5 h. 40 m. „ „ „ „ 0,02 „ „
7 h. 10 m. „ „
4. VII. 9 h. — m. Völlig normal.

Injectionsmenge: 0,0375 g, einer Menge von 1,0714 g pro Kilogramm Körpergewicht entsprechend.

Wenn man von den durch Erhitzung mit Wasser erhaltenen amorphen Stoffen absieht, die wahrscheinlich nur aus geschmolzenem

und unvollständig zersetztem Lappakonitin bestehen, und nimmt man nur die zwei unter der Einwirkung von Natronlauge gebildeten basischen Decompositionsproducte in Betracht, so muss man zugestehen, dass diese unwirksam sind. Sogar bei einer Injectionsmenge von bis 1,0135 und 1,0714 g pro kg Körpergewicht, blieben bei den angeführten Versuchen mit Fröschen alle Intoxicationssymptome aus.

B. Septentrionalin.

1. Allgemeine Wirkungen auf kaltblütige Thiere.

Versuch 33. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 43 g.

4 h. 41 m. Injection in den Rückenlymphsack von 0,0000075 g Septentrionalin [1]).
4 h. 45 m. Sitzt ruhig, öffnet das Maul und macht Schluckversuche.
5 h. 15 m. Zustand unverändert. Reflexreizbarkeit normal.
30 m. In den hinteren Extremitäten dann und wann schwache Muskelzuckungen bemerkbar. Gang unsicher. Eine deutliche, obgleich geringe Parese in den Hinterbeinen bemerkbar. Wenn der Frosch auf den Rücken gelegt wird, nimmt er nur mit einiger Schwierigkeit seine frühere Stellung wieder ein.
6 h. 15 m. Die hinteren Extremitäten normal.

Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,000174 g.

Versuch 34. Rana esculenta. Männchen. Gewicht 30 g.

3. V. 7 h. 10 m. Injection in den Rückensack von 0,000015 g Septentrionalin.
28 m. Extremitäten gelähmt ohne vorhergehende Reizungssymptome. Liegt unbeweglich, indem nur einzelne Respirationsbewegungen und die Herzthätigkeit fortdauern. Bei mechanischer und chemischer Reizung keine Reflexe.
8 h. 30 m. Mechanische Reizung ruft fibrilläre Muskelzuckungen hervor.
9 h. — m. Fängt an, spontane Beinbewegungen zu machen.
10 h. — m. Aendert Platz. Die Hinterbeine paretisch.
4. V. 8 h. — m. Völlig hergestellt.

Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0005 g.

Versuch 35. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 43 g.

4. V. 4 h. 50 m. Injection in den Rückensack von 0,00002 g Septentrionalin.
51 m. Hüpft unter der Glasglocke lebhaft umher.
53 m. Sitzt ruhig, streicht sich mit dem Fuss über die Injectionsgegend.
5 h. 10 m. Die Hinterbeine paretisch; wenn man sie ausstreckt, ziehen sie sich langsam und mit unsicheren, schlängelnden Bewegungen wieder an den Körper. Keine Vermehrung von Hautsecretion. Dyspnöe. Nausea.
18 m. Liegt auf dem Bauche mit völlig gelähmten Extremitäten. Pupillen zusammengezogen; kein Cornealreflex.
20 m. Bei mechanischer und chemischer Hautreizung, ebenso wie bei elektrischer Reizung des Rückenmarkes und des Nerv. ischiadicus werden keine Reflexe ausgelöst. 56 Herzschläge in der Minute.
6 h. 20 m. Zustand unverändert. 56 Herzschläge in der Minute.
7 h. 23 m. Reagirt auf mechanische und elektrische Reizung. Macht spontane Bewegungen mit den hinteren Extremitäten.
7 h. 30 m. Versucht vergebens sich aus der Rückenlage zu bringen; kehrt man ihn um, so ändert er den Platz mit wackelndem, unsicherem Gange.

---

[1]) Das Alkaloid ist bei sämmtlichen Injectionsversuchen, wo nichts Anderes angegeben ist, in Wasser mit Hülfe der möglichst kleinsten Menge Chlorwasserstoffsäure gelöst worden.

4. V. 7 h. 45 m. Besserung fährt fort.
5. V. 8 h. — m. 64 Herzschläge in der Minute. Haut blass. Völlig hergestellt.
Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,000465 g.

Versuch 36. Rana temporaria. Männchen. Gewicht 37 g.
3. V. 5 h. 30 m. Injection von 0,000125 g Septentrionalin.
31 m. Macht lebhafte Sprünge.
32 m. Sitzt stille; streicht die Injectionsstelle mit den Füssen, und sperrt mitunter das Maul auf. Lähmung fängt an, sich in den hinteren Extremitäten einzustellen.
33 m. Liegt gelähmt ohne vorhergehenden Krampfanfall. Bei mechanischer Reizung treten fibrilläre Muskelzuckungen, aber keine Beinbewegungen ein. Dyspnöe. Pupillen verengert.
35 m. Keine Reflexe bei mechanischer oder elektrischer Reizung des Rückgrates oder des Nerv. ischiadicus.
6 h. 42 m. Diastolischer Herzstillstand.
4. V. 8 h. — m. 52 Herzschläge in der Minute. Die Haut blass; im Uebrigen wieder hergestellt.
Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,00367 g.

Versuch 37. Rana temporaria. Männchen. Gewicht 47 g.
2. V. 4 h. 45 m. 62 Herzcontractionen in der Minute. Injection von 0,000375 g Septentrionalin.
46 m. Liegt nach einigen Sprüngen unbeweglich mit schlaffen, ausgestreckten Beinen.
47 m. Respirationsstillstand. 36 Herzcontractionen in der Minute. Reagirt nicht auf mechanische oder chemische Hautreizung. Bei elektrischer Reizung des Rückenmarkes und des freigelegten Nerv. ischiadicus treten keine Beinzuckungen ein. Die Pupillen zusammengezogen. Keine vermehrte Hautsecretion.
5 h. 20 m. Schwache Herzthätigkeit noch vorhanden.
32 m. Diastolischer Herzstillstand.
3. V. 8 h. — m. Nicht mehr reizbar, selbst nicht durch starken elektrischen Strom. Die Haut blass. Leichenstarre vorhanden.
Letale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0079 g.

Das Intoxicationsbild bei der Vergiftung von Fröschen mittelst Septentrionalin charakterisirt sich also in Kürze durch Injectionsschmerz, Nausea, fibrilläre Muskelzuckungen (keine wirklichen Krampfanfälle), incoordinirte Bewegungen, Parese mit nachfolgender Muskelparalyse, in den hinteren Extremitäten beginnend, verringerte oder aufgehobene Reflexreizbarkeit, Dyspnöe, Respirationsstillstand, Myosis, Bradycardie und schliesslich, bei hochgradiger Vergiftung, durch diastolischen Herzstillstand. Die Haut erblasst erst über der Injectionsstelle und dann im Ganzen.

Versuch 38.
23. V. 1 h. 30 m. Einige Bandwürmer und Ascariden, aus einem Katzendarm entnommen, werden in eine 0,03 %ige Lösung von salpetersaurem Septentrionalin gelegt, welche in einer Temperatur von + 37 — 40° gehalten wird. Regenwürmer werden in eine Lösung von gleicher Concentration in einer ganz flachen Schale gelegt und bei Zimmertemperatur aufbewahrt.
3 h. 30 m. Da die Würmer, mit Ausnahme der Regenwürmer, die etwas träge in ihren Bewegungen sind, sich ebenso lebhaft wie vorher bewegen, werden sie sämmtlich in eine 1 %ige Giftlösung hinübergelegt.
5 h. 30 m. Die Regenwürmer sind noch fortdauernd träge, die übrigen aber nicht beeinflusst.
24. V. 1 h. — m. Der Zustand unverändert.

Versuch 39. Schnecke (Limax). Gewicht 18 g.

23. V. 1 h. — m. Injection von 0,00001 g salpetersaurem Septentrionalin.
3 h. — m. „ „ 0,0002 „ „ „
3 h. 30 m. „ „ 0,0004 „ „ „
4 h. — m. „ „ 0,0008 „ „ „
5 h. — m. „ „ 0,02 „ „ „
6 h. — m. „ „ 0,04 „ „ „
24. V. 12 h. 30 m. Da das eingespritzte Gift die Schnecke in keiner Beziehung afficirt hatte, wurde sie in ein Gefäss gelegt, dessen Boden mit einer 0,04 %igen Giftlösung bedeckt war.
9 h. 10 m. Die Schnecke befindet sich ohne alle Frage wohl.

Aus den beiden vorstehenden Versuchen geht hervor, dass **das Septentrionalin kein Gift für Schnecken und Würmer** ist[1].

2. Allgemeine Wirkungen auf warmblütige Thiere.

Versuch 40. Katze. Gewicht 4000 g.

14. VIII. 1 h. 43 m. Erhält 0,04 g Septentrionalinnitrat; die Wasserlösung wird mittelst einer Magensonde eingeführt.
2 h. 40 m. Liegt ruhig, vollständig unbeeinflusst.
3 h. 30 m. Keine Veränderung. Erhält aufs Neue per os 0,11 g Septentrionalin.
45 m. Keine Wirkung.
6 h. — m. Zustand unverändert.
15. VIII. 11 h. — m. Völlig normal.
Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0375 g.

Versuch 41. Kaninchen. Gewicht 850 g.

12 h. 48 m. Erhält per os 0,025 g salpetersaures Septentrionalin, in Wasser gelöst.
4 h. 40 m. Da sich keine Wirkung eingestellt hat, sondern das Kaninchen völlig normal erscheint und vorgelegtes Grünfutter mit Appetit verzehrt, wird ferner noch eine Wasserlösung von 0,05 g salpetersaurem Septentrionalin in den Magen eingeführt.
5 h. 40 m. Keine Intoxicationssymptome. Erhält per os weitere 0,10 g salpetersaures Septentrionalin in Wasserlösung.
7 h. — m. Zustand unverändert.
Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,2059 g.

Versuch 42. Hund. Gewicht 7000 g.

4 h. 10 m. Subcutane Injection von 0,01 g salpetersaurem Septentrionalin.
5 h. — m. Liegt ganz still. Fibrilläre Muskelzuckungen.
15 m. Subcutane Injection von 0,06 g salpetersaurem Septentrionalin.
17 m. Die fibrillären Muskelzuckungen nehmen zu. Leckt sich wiederholt um den Mund.
30 m. Dyspnöe.
40 m. Einzelne Krampfzuckungen in den Extremitäten.
47 m. Die Extremitäten vollständig gelähmt. Die Pupillen nicht erweitert.
50 m. Respirationsstillstand.
52 m. Herzstillstand.

Bei der Section wurden nirgends Ekchymosen angetroffen. Die Magen- und Darmschleimhaut von normalem Aussehen. Die Urinblase enthält einige Tropfen Urin, welche nebst Speichel und Blut, sowie der Leber für weitere Untersuchung aufbewahrt werden.

Letale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,00857 g.

---

[1]) Dies stimmt damit überein, dass ich auf einem beschränkten Gebiet in Kvikkjokk, Lappmark, sämmtliche Aconitumblätter von Helix Schrenkii (neue Art für Skandinavien) angegriffen fand, deren Parenchymgewebe dieser Schmarotzer ohne Schaden total verzehrte. (Bot. Notiser, Lund 1892, p. 209.)

Versuch 43. Kaninchen. Gewicht 850 g.

21\. VII. 11 h. 25 m. Subcutane Injection von 0,01 g salpetersaurem Septentrionalin.
12 h. 20 m. Zeigt sich etwas unruhig.
1 h. 12 m. Frisst und erscheint völlig normal.
22\. VII. 12 h. 12 m. Subcutane Injection von 0,02 g salpetersaurem Septentrionalin.
16 m. Frisst vorgelegtes Laub.
24 m. Fängt an unruhig zu werden und läuft im Zimmer umher.
25 m. Legt sich auf den Bauch.
27 m. Einzelne Krampfzuckungen in den Extremitäten. Dyspnöe.
29 m. Völlig gelähmt. Die Pupillen etwas erweitert.
30 m. Respirationsstillstand.
32 m. Die Herzthätigkeit hört auf. Die Pupillen eng.

Letale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0235 g.

Section. Keine Ekchymosen an den Lungen oder an den anderen Organen sichtbar. Die Blase enthält klaren gelben Urin in grossen Mengen.

Versuch 44. Igel (Erinaceus europaeus). Gewicht 700 g.

11 h. 55 m. Subcutane Injection von 0,016 g salpetersaurem Septentrionalin.
12 h. 5 m. Nachdem der Igel sich zuerst zusammengerollt hatte, liegt derselbe jetzt ausgestreckt und ist vollständig gelähmt. Respirationsstillstand.
12 h. 7 m. Um zu ermitteln, ob das Gift schon in den Urin übergegangen war, wurde die Section sofort vorgenommen. Bei der Oeffnung des Brustkastens wurden noch kräftige Herzcontractionen wahrgenommen. Ueber sämmtliche Organe nichts Weiteres anzumerken.
Die Urinblase voll von hellgelbem, klarem Urin, der aufbewahrt wurde.

Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0229 g.

Versuch 45. Hahn. Gewicht 1650 g.

8\. VI. 4 h. 52 m. Subcutane Injection von 0,005 g salpetersaurem Septentrionalin.
5 h. — m. Pickt Körner und zeigt keine Vergiftungssymptome.
15 m. Zustand unverändert. Erneute Injection von 0,01 g salpetersaurem Septentrionalin.
18 m. Legt sich nieder und lässt den Kopf hängen; Brechkrampf.
20 m. Liegt mit dem Kopf auf der Seite. Bei Berührung richtet er den Kopf auf und schlägt mit dem Schnabel auf den Boden. Dyspnöe.
25 m. Die Spitzen des Kammes blauviolett. Die Augen geschlossen. Der Cornealreflex beibehalten. Die Pupillen unverändert.
28 m. Die Beine paretisch. Behält die Rückenlage bei.
30 m. Einige Krampfzuckungen in den Beinen und flatternde Bewegungen mit den Flügeln. Der Cornealreflex beibehalten.
31 m. Respirationsstillstand. Der ganze Kamm, sowie die Backen- und Kinnläppchen dunkelrothviolett. Gelähmt.
33 m. Der Cornealreflex hat aufgehört. Die Pupillen unverändert. Schwache fibrilläre Muskelzuckungen; die Herzthätigkeit im Abnehmen.
6 h. — m. Nach anhaltenden manuellen Respirationsbewegungen treten einzelne spontane Athemzüge ein. Cornealreflex vorhanden.
5 m. Wendet sich von der Rückenlage auf den Bauch.
12 m. Steht vorwärts und rückwärts schwankend auf den Beinen mit gesenktem Kopf.
15 m. Legt sich nieder.
9\. VI. 8 h. — m. Munter und völlig hergestellt.

Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0091 g.

Bei der Vergiftung warmblütiger Thiere mit Septentrionalin fehlen Reizungssymptome, wie Krampf und Erbrechen beinahe vollständig oder sind im Vergleich mit den ent-

sprechenden Symptomen bei Vergiftungen mit Lappakonitin besonders schwach markirt und bestehen aus fibrillären Muskelzuckungen und gelindem Krampf in den Extremitäten. Im Uebrigen kennzeichnet sich die Vergiftung durch Dyspnöe, aufgehobene Reflexreizbarkeit, motorische Lähmung, sowie Respirations- und Herzstillstand; das Herz ist stets das ultimum moriens. Eine Einwirkung auf die Pupille übt das Septentrionalin nicht eher aus als bei Anwendung einer tödtlichen Dosis, in welchem Fall manchmal, wie bei Versuch 43, eine unbedeutende Erweiterung mit nachfolgender Verengerung der Pupille beobachtet wird. Das Alkaloid wirkt im Gegensatz zu dem Lappakonitin kräftiger lähmend auf Frösche als auf warmblütige Thiere und ist bei Vergiftung per os bei den letzteren Thierarten vollständig wirkungslos.

3. Einwirkung auf die Respiration.

Im Zusammenhang mit der allgemeinen motorischen Lähmung, welche die Vergiftung mit Septentrionalin hervorruft, wird auch die Thätigkeit der Respirationsmuskeln eingestellt, und das Athmen hört auf. Die Respirationslähmung geht stets der Herzparalyse voraus und bedeutet für warmblütige Thiere die Todesursache selbst. Da, wie weiterhin gezeigt werden wird, das Septentrionalin theils in nur unwesentlichem Grade und vorübergehend die Herzthätigkeit verringert und theils besonders schnell eliminirt wird, gelingt es selbst bei hochgradiger Intoxication, das Versuchsthier durch künstliche Respiration noch im Leben zu erhalten.

Frösche erholen sich oft sogar in den Fällen, wo die Herzthätigkeit völlig aufgehoben erscheint; tritt hierbei tödtlicher Ausgang ein, so beruht dieser auf Herzlähmung.

4. Einwirkung auf die Circulation.

a) Blutdruckbestimmung.

Versuch 46. Hund. Gewicht 7700 g.

In die Vena jugular. ext. sin. wird ein Injectionsröhrchen eingeführt und mit der Art. carot. dextr. wird die Manometerleitung verbunden. Tracheotomie. In Anbetracht der mit Curare analogen Wirkung, welche das Alkaloid gezeigt hatte, wird das Curarisiren unterlassen, um das eventuelle Vermögen des Septentrionalins, das Curare zu ersetzen, zu untersuchen. Die Totalmenge des während der Injectionszeit (1 h. 27 m.) angewandten salpetersauren Septentrionalins, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, betrug 0,05664 oder 0,00735 g pro Kilogramm Körpergewicht. Für weitere Untersuchung (Versuch 67) wurden Blutproben sowohl vor wie auch während der Vergiftungsperiode genommen. Das Versuchsthier wird schliesslich mittelst Injection von Lappakonitin getödtet. Bd. = Blutdruck in Millimetern.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 32 m.	180—200	212	
33 m.	200—210	208	
34 m.	190—210	208	76 Respirationen in der Minute.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 35 m.	170—200		64 Respirationen in der Minute.
36 m.	180—200		70 „ „ „ „
37 m.	200—210	212	
38 m.	180—200		Blutprobe.
39 m.	190—210		
40 m.	190—210	208	Injection von 0,00333 g Gift.
41 m.	140—170	192	112 Respirationen in der Minute.
42 m.	140—150	208	140 „ „ „ „
43 m.	160—180	208	Injection von 0,00333 g Gift.
44 m.	130—170		Heftige Dyspnöe.
45 m.	120—140		120 Respirationen in der Minute.
46 m.	120—160		
47 m.	160—190	204	
48 m.	170—200		Injection von 0,00333 g Gift.
49 m.	120—160	184	Heftige Dyspnöe.
50 m.	120—160	200	
51 m.	140—180	212	Injection von 0,00333 g Gift.
52 m.	110—140	216	
53 m.	110—140	220	
54 m.	90—130		96 Respirationen in der Minute.
55 m.	90—140	208	
56 m.	130—140		
57 m.	130—140		
58 m.	130—150	200	96 Respirationen in der Minute.
59 m.	130—140		Injection von 0,00333 g Gift.
1 h. — m.	100—130		92 Respirationen in der Minute. Blutprobe.
1 m.	90—120		
2 m.	110—150	168	
3 m.	160—180	160	
4 m.	170—200		Injection von 0,00333 g Gift.
5 m.	120—150	152	Gelinde Krampfzuckungen in den Extremitäten.
6 m.	120—160		Injection von 0,00333 g Gift.
7 m.	100—110	152	
8 m.	120—150		
9 m.	150—180		
10 m.	160—180		Injection von 0,005 g Gift.
11 m.	140—150	136	Dyspnöe. Einzelne Krampfzuckungen.
12 m.	120—140		Blutprobe. Respiration hört auf.
13 m.	170—190	124	Einleitung künstlicher Respiration.
14 m.	180—200		Krampfzuckungen in den hinteren Extremitäten.
15 m.	190—200		Injection von 0,00333 g Gift.
16 m.	130—140	108	
17 m.	160—180		Vollständige Muskellähmung.
18 m.	170—190	144	
19 m.	170—190		
20 m.	170—190	136	Injection von 0,00333 g Gift.
21 m.	140—150		
22 m.	150—170	128	
23 m.	180—210		
24 m.	180—200		
25 m.	160—170		
26 m.	160—180		
27 m.	180		Fibrilläre Muskelzuckungen.
28 m.	190—210	156	
29 m.	190—200		
30 m.	200		

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
1 h. 31 m.	190—200	152	
			Blutcoagulum in der Manometerleitung.
40 m.			Spontane Respiration tritt ein nach 23 Minuten vollständiger motorischer Lähmung.
48 m.	100—130		Athmet unbehindert spontan.
49 m.	100—140		
50 m.	120—160	172	Injection von 0,00333 g Gift.
51 m.	100—110		
52 m.	90—100		Injection von 0,00667 g Gift.
53 m.	60—70	156	Respirationsstillstand. Muskelzuckungen.
54 m.	70—80		Arteficielle Respiration.
55 m.	80—90		Injection von 0,00667 g Gift.
56 m.	60—70	120	
57 m.	80—90		Vollständige motorische Lähmung.
58 m.	110—120		Injection von 0,005 g Gift.
59 m.	100	128	Blutprobe.
2 h. — m.	100—120		
1 m.	120—130		Fibrilläre Muskelzuckungen.
2 m.	130—140		
3 m.	140	128	Pupillen normal.
4 m.	140—150		
5 m.	140—160		Spontanes Athmen.
6 m.	150—160		
7 m.	160—180	124	
8 m.	160—170		Injection von 0,0025 g Lappakonitin.
9 m.	160—180		Krampfzuckungen im Rumpf und in den Extremitäten.
10 m.	180		
11 m.	180—190		Injection von 0,0025 g Lappakonitin.
12 m.	180—190	102	
13 m.	180	102	
14 m.	180—190		Injection von 0,0025 g Lappakonitin.
15 m.	140—150	132	Dyspnöe.
16 m.	130—140		
17 m.	140	111	
18 m.	140		
19 m.	100		
20 m.	100—120	111	
21 m.	120—130		Injection von 0,0025 g Lappakonitin.
22 m.	100—110	105	
23 m.	80—100		
24 m.	60—70	114	Einige leichte Respirationen.
25 m.	40—60	120	
26 m.	30—40		
27 m.	10—30		
28 m.	0		

Section. Keine Ekchymosen. Die Schleimhaut des Magens schwach injicirt; die des Dünndarms ödematös geschwollen. Ueber die übrigen Organe nichts anzumerken.

Versuch 47. Kaninchen. Gewicht 1718 g. Manometer in die rechte Art. carotis; Injection in die linke Vena jugul. ext. Injectionsmenge von im Ganzen 0,012 g salpetersaurem Septentrionalin oder 0,0069 pro Kilogramm Körpergewicht.

T.	Bd.	Bemerkungen.
2 h. 10 m.	132	
11 m.		Injection von 0,004 g Septentrionalinnitrat.
13 m.	66	Künstliche Athmung.
17 m.	86	
18 m.	20	Reizung des rechten Nerv. vagus.
19 m.	110	Das künstliche Athmen probeweise ausgesetzt.
21 m.	82	Injection von 0,004 g Septentrionalinnitrat.
22 m.	56	Reizung des rechten Nerv. vagus hat dauerndes Sinken
23 m.		des Blutdruckes zur Folge.
24 m.	114	Das künstliche Athmen wird ausgesetzt.
25 m.	136	
26 m.	66	Injection von 0,004 g Septentrionalinnitrat. Künstliches Athmen.
30 m.	108	Reizung des rechten Nerv. vagus unwirksam.
35 m.	110	Reizung des linken Nerv. vagus erweist sich gleichfalls als unwirksam.

Versuch 48. Kaninchen. Gewicht 1575 g. Das Gift wird in die Vena jugul. ext. auf der linken Halsseite von einer Pipette aus bei Zimmertemperatur einfliessen gelassen. Manometer in der rechten Art. carotis. Injectionsmenge im Ganzen 0,012 g salpetersaures Septentrionalin oder 0,0076 g pro Kilogramm Körpergewicht.

T.	Bd.	Bemerkungen.
1 h. 1 m.	142	
2 m.	78	Injection von 0,008 g Septentrionalinnitrat, in 4 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung gelöst.
3 m.	48	Künstliches Athmen, da das spontane aufgehört hat.
5 m.	42	Das künstliche Athmen ausgesetzt. Das Thier athmet nicht spontan und der Blutdruck steigt nicht.
7 m.	34	Künstliches Athmen von Neuem eingeleitet.
9 m.	138	Künstliches Athmen wiederum ausgesetzt, es erfolgt
10 m.	168	keine Spontanathmung, aber Drucksteigerung.
11 m.	152	Künstliches Athmen.
14 m.	166	
20 m.	148	Injection von 0,004 g Septentrionalinnitrat.
21 m.	64	
23 m.	74	
24 m.	102	Das künstliche Athmen hört auf.
25 m.	132	Künstliche Athmung wird von Neuem eingeleitet.
26 m.	106	
31 m.	132	
32 m.	128	Injection von 4 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung von Zimmertemperatur.
34 m.	150	Das künstliche Athmen wird ausgesetzt; das Thier stirbt an Erstickung.

Aus den vorhergehenden Versuchen geht hervor, dass das Septentrionalin bei intravenöser Injection sofort, aber nur vorübergehend, den Blutdruck herabsetzt, sowie die Pulsfrequenz in gewissem Grade verringert (man vergl. Versuch 70, b und d). Dass das gleich nach Eingebung des Giftes eintretende Sinken des Blutdruckes auf vasomotorischer Lähmung beruht, zeigt der Versuch 48,

zu Beginn dessen nach einer grossen Dose von Septentrionalin die mehrfach vorübergehend eingeleitete Erstickung nicht den Blutdruck zu steigern vermag (man vergl. Versuch 54). Die Reizbarkeit des Nerv. vagus wird bei fortgesetzter Intoxication verringert oder sogar aufgehoben (Versuch 47).

b) Durchströmungsversuch an einem ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

Die Experimente wurden in Uebereinstimmung mit dem ausgeführt, was bei den entsprechenden Versuchen mit Lappakonitin angeführt worden ist.

Versuch 49.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 43 m.	63	3	Normale Blutmischung, 40 ccm.
44 m.	63	3	
45 m.	63	3	
46 m.	62	3,2	
47 m.	63	3,1	
48 m.	64	3,25	
49 m.	63	3,2	
50 m.	62	3,25	
51 m.	62	3,25	0,0005 g salp. Septentr. zugesetzt. Conc. 0,0005 g : 40 ccm (0,00125 %).
52 m.	61	3,25	
53 m.	61	3,25	
54 m.	61	3,2	
55 m.	61	3,2	
56 m.	61	3,2	
57 m.	61	3,2	
58 m.	61	3,2	
59 m.	61	3,2	Noch 0,0015 g salp. Septentr. Conc. 0,002 g : 40 ccm (0,005 %).
4 h. — m.	61	3,25	
1 m.	61	3,3	
2 m.	61	3,3	
3 m.	61	3,3	
4 m.	61	3,3	
5 m.	61	3,3	Noch 0,003 g salp. Septentr. Conc. 0,005 g : 40 ccm (0,0125 %).
6 m.	60	3,3	
7 m.	60	3,3	
8 m.	60	3,3	
9 m.	60	3,3	Der Versuch wird abgebrochen.

Versuch 50.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
7 h. 33 m.	39	3,5	Normale Blutmischung, 40 ccm.
34 m.	39	3,5	
35 m.	39	3,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
7 h. 36 m.	39	3,7	
37 m.	40	3,8	
38 m.	42	4	
39 m.	43	4	
40 m.	42	4	
41 m.	42	4	
42 m.	42	4	
43 m.	42	4,5	Zusatz von 0,004 g salp. Septentr. Conc. 0,004 g : 40 ccm (0,01 %).
44 m.	42	4,5	
45 m.	42	4,5	
46 m.	42	4,5	
47 m.	43	4,5	
48 m.	42	4,5	
49 m.	43	4,5	
50 m.	42	5	
51 m.	42	5	
52 m.	42	4,8	
53 m.	42	5	
54 m.	42	5	
55 m.	42	5	
56 m.	42	4,8	Noch 0,004 g salp. Septentr. Conc. 0,008 g : 40 ccm (0,02 %).
57 m.	42	4,9	
58 m.	42	5	
59 m.	42	4,8	
8 h. — m.	41	4,6	
1 m.	41	4,8	
2 m.	41	5	
3 m.	41	5	
4 m.	41	5	
5 m.	41	5	
6 m.	41	5	Noch 0,004 g salp. Septentr. Conc. 0,012 g : 40 ccm (0,03 %).
7 m.	40	5	
8 m.	40	5	
9 m.	39	5	
10 m.	38	5	
11 m.	37	5	
12 m.	36	5	
13 m.	37	5	
14 m.	37	5	
15 m.	35	5	
16 m.	35	5	
17 m.	34	5	
18 m.	34	5	
19 m.	32	5	Noch 0,004 g salp. Septentr. Conc. 0,016 g : 40 ccm (0,04 %).
20 m.	30	5	
21 m.	30	5	
22 m.	30	5	
23 m.	28	4,8	
24 m.	26	4,7	
25 m.	26	4,5	
26 m.	26	4,2	Peristaltik.
27 m.	26	4,2	
28 m.	26	4	
29 m.	26	4	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
8 h. 30 m.	26	4	
31 m.	25	4	
32 m.	24	3,9	Verlängerte Diastole.
33 m.	25	4	
34 m.	26	3,9	
35 m.	25	3,9	
36 m.	24	4	
37 m.	24	3	Unregelmässige Herzthätigkeit.
38 m.	24	4,2	
39 m.	21	4	
40 m.	20	4	
41 m.	13	3,2	
42 m.	14	2,5	Noch 0,004 g salp. Septentr. Conc. 0,02 g : 40 ccm (0,05 %).
43 m.	14	2,5	
44 m.	16	2,5	
45 m.	16	2,5	
46 m.	16	2,5	
47 m.	17	2	
48 m.	16	2	
49 m.	15	1,5	
50 m.	15	1,5	
51 m.	15	1,5	
52 m.	16	1,2	
53 m.	16	1,2	
54 m.	15	1,5	
55 m.	15	1,4	
56 m.	14	1,4	
57 m.	14	1,4	
58 m.	14	1,3	
59 m.	13	1,3	
9 h. — m.	13	1,4	
1 m.	13	1,2	
2 m.	13	1,2	
3 m.	13	1,2	
4 m.	13	1,2	
5 m.	13	1,1	
6 m.	13	1,2	
7 m.	12	1,1	
8 m.	13	1,2	
9 m.	13	1,3	
10 m.	.13	1,2	
11 m.	13	1,2	
12 m.	13	1,2	
13 m.	12	1,2	
14 m.	12	1,2	
15 m.	12	1,2	
16 m.	12	1,2	
17 m.	12	1,2	
18 m.	13	1,2	Noch 0,004 g salp. Septentr. Conc. 0,024 g : 40 ccm (0,06 %).
19 m.	11	1,2	
20 m.	11	1,2	
21 m.	12	1;2	
22 m.	12	1,2	
23 m.	12	1,2	
24 m.	12	1,2	
25 m.	12	1,2	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
9 h. 26 m.	12	1,2	Noch 0,004 g salp. Septentr. Conc. 0,028 g : 40 ccm (0,07 %).
27 m.	12	1,2	
28 m.	12	1,1	
29 m.	12	1,1	
30 m.	12	1,2	
31 m.	11	1,2	
32 m.	12	1,1	
33 m.	12	1,3	
34 m.	12	1,4	
35 m.	12	1,4	
36 m.	12	1,4	
37 m.	12	1,4	
38 m.	12	1,5	
39 m.	11	1,2	Noch 0,004 g salp. Septentr. Conc. 0,032 g : 40 ccm (0,08 %).
40 m.	11	1	
41 m.	11	1	
42 m.	10	1	
43 m.	10	0,9	
44 m.	9	0,9	
45 m.	8	0,7	
46 m.	8	0,7	
47 m.	1	0	
48 m.	0	0	Herzstillstand in Diastole.
55 m.	8	1	Normale Blutmischung statt der Giftblutmischung eingefüllt.
56 m.	8	1,2	
57 m.	9	1,4	
58 m.	10	1,8	
59 m.	11	2	
10 h. — m.	13	2,2	
1 m.	14	2,5	
2 m.	14	2,5	
3 m.	15	2,5	
4 m.	16	2,5	
5 m.	16	2,5	
6 m.	16	2,5	
7 m.	16	2,5	
8 m.	18	2,6	
9 m.	18	2,6	
10 m.	20	2,8	

Versuch 51.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 51 m.	49	4,5	Normale Blutmischung, 35 ccm.
52 m.	49	4,5	
53 m.	48	4,5	
54 m.	48	4,8	
55 m.	47	5	
56 m.	48	5	
57 m.	49	5	
58 m.	49	5	
59 m.	49	5	
4 h. — m.	49	5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 1 m.	49	5	
2 m.	49	5	
3 m.	49	5	Zusatz von 0,005 g salp. Septentr. Conc. 0,005 g : 35 ccm (0,014 %).
4 m.	49	5,5	
5 m.	48	5,5	
6 m.	48	6	
7 m.	48	6,5	Kräftige Contractionen.
8 m.	48	6,5	
9 m.	47	6,5	
10 m.	47	6,5	
11 m.	48	7	
12 m.	47	7,5	
13 m.	47	7,5	
14 m.	47	8	
15 m.	47	8,5	
16 m.	47	8,5	
17 m.	47	8,5	
18 m.	46	8	
19 m.	46	8	
20 m.	46	8	
21 m.	46	8	
22 m.	46	8	
23 m.	45	8	Noch 0,005 g salp. Septentr. Conc. 0,01 g : 35 ccm (0,028 %).
24 m.	46	7,5	
25 m.	47	7	Herzperistaltik.
26 m.	45	7	
27 m.	40	7,5	
28 m.	36	7,5	
29 m.	34	7,5	Verlängerte Diastole.
30 m.	32	7,5	
31 m.	28	7	
32 m.	23	6,5	
33 m.	20	6	
34 m.	18	5,5	
35 m.	17	5	
36 m.	19	5,5	
37 m.	17	5,5	
38 m.	17	5,5	
39 m.	16	5,5	
40 m.	17	5,5	
41 m.	17	5,5	
42 m.	17	5,5	
43 m.	16	5	
44 m.	17	5,5	
45 m.	16	5,5	
46 m.	16	5	
47 m.	15	5	
48 m.	15	5	
49 m.	16	5	
50 m.	17	5	
51 m.	18	5	
52 m.	18	5	
53 m.	18	5	
54 m.	18	5,5	
55 m.	18	5,5	
56 m.	18	5	
57 m.	18	4	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
58 m.	18	3,8	
59 m.	18	3,3	
5 h. — m.	18	3	
1 m.	19	2,6	
2 m.	18	2	Schwache Contractionen.
3 m.	18	2	
4 m.	18	2	
5 m.	18	2	
6 m.	18	2	
7 m.	18	2	
8 m.	18	2	
9 m.	18	2	
10 m.	18	2	
11 m.	17	2	
12 m.	17	2	
13 m.	15	2	Noch 0,005 g salp. Septentr. Conc. 0,015 g : 35 ccm (0,0428 %).
14 m.	11	2	
15 m.	10	2	
16 m.	9	1,5	
17 m.	9	1,5	
18 m.	8	1,5	
19 m.	8	1,5	
20 m.	7	1,5	
21 m.	7	1,5	
22 m.	7	1,5	
23 m.	7	1,5	
24 m.	7	1,5	
25 m.	7	1,5	
26 m.	7	1,5	
27 m.	7	1,5	
28 m.	7	1,5	
29 m.	7	1,5	Noch 0,005 g salp. Septentr. Conc. 0,02 g : 35 ccm (0,057 %).
30 m.	6	1,3	
31 m.	6	1,3	
32 m.	5	1,2	
33 m.	4	1	
34 m.	4	1	
35 m.	3	1	
36 m.	3	1	
37 m.	3	0,7	
38 m.	2	0,5	
39 m.	2	0,5	
40 m.	1	0,1	
41 m.	1	0,1	
42 m.	1	0	
43 m.	0	0	Diastolischer Herzstillstand.
44 m.	0	0	
45 m.	0	0	
59 m.	6	2	Normale Blutmischung statt der vergifteten eingefüllt.
6 h. — m.	7	3	
1 m.	10	4	
2 m.	11	4,5	
3 m.	20	5,5	
4 m.	23	5,5	
5 m.	24	5,5	
6 m.	25	5,5	
7 m.	25	5,5	

Die vorstehenden 3 Versuche zeigen, dass eine mit Septentrionalin verhältnissmässig schwach vergiftete Blutmischung keinen bemerkenswerthen Einfluss auf die Thätigkeit des isolirten Froschherzens ausübt. Wenn die Concentration der Giftmischung innerhalb einer gewissen Grenze gehalten wird, wird das in der Zeiteinheit durchströmende Blutvolumen (Versuch 51) um bis zu 70 % vermehrt. Bei einer Concentration von 0,01—0,02 g Septentrionalin auf 35 ccm Blutmischung nimmt die Anzahl der Herzcontractionen ganz schnell ab, wogegen bei lange fortfahrender kräftiger Muskelarbeit die durchströmende Flüssigkeit nur allmählig an Menge abnimmt. Nachdem das Herz schliesslich nach eingetretener Peristaltik seine Arbeit eingestellt hat, fängt diese bei Ersetzung der Giftmischung durch eine normale Durchströmungsflüssigkeit sofort wieder an.

Im Vergleich mit dem Lappakonitin, das bei einem Concentrationsgrad von 0,0048 % das isolirte Froschherz zum Stillstand zu bringen vermag, übt also eine mit Septentrionalin vergiftete Blutmischung von entsprechender Concentration keinen Einfluss auf die Herzthätigkeit aus; ja dieses Alkaloid steigert sogar bei 2—4mal stärkerer Concentration das Arbeitsvermögen des Herzmuskels in bedeutendem Grade.

c) Versuch an Fröschen mit freigelegtem Herzen.

Versuch 52. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 56 g.

T.	P.	Bemerkungen.
4. V. 5 h. 39 m.	60	
40 m.	60	Subcutane Injection von 0,00001 g Septentrionalin.
41 m.	60	
42 m.	60	
43 m.	60	Bei Oeffnung des Brustkastens giebt der Frosch keinen Schmerz zu erkennen. Das Bewegungsvermögen normal.
45 m.	60	Injection von 0,00001 g Septentrionalin.
46 m.	60	Die Extremitäten gelähmt. Respirationsstillstand.
48 m.	60	
50 m.	60	
52 m.	60	Injection von 0,00001 g Septentrionalin.
53 m.	60	Keine Reflexe bei Reizung der Haut, des Rückenmarkes oder des Nerv. ischiadicus.
57 m.	56	
6 h. 2 m.	56	
6 m.	54	Injection von 0,00001 g Septentrionalin.
8 m.	48	
14 m.	40	
18 m.	40	Beginnende Herzperistaltik.
23 m.	36	
40 m.	36	
7 h. — m.	36	Keine Reaction bei elektrischer Reizung des Nerv. ischiadicus.
5. V. 11 h. — m.	52	Hintere Extremitäten paretisch. Reagirt lebhaft auf chemische und elektrische Reizung.

Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0007 g.

Versuch 53. Rana temporaria. Männchen. Gewicht 28 g.

T.	P.	Bemerkungen.
7. V. 4 h. 30 m.	62	
31 m.	62	Injection in den Rückensack von 0,005 Septentrionalin.
33 m.	62	Respirationsstillstand. Motorische Lähmung.
34 m.	56	
36 m.	38	Herzperistaltik.
38 m.	22	
40 m.	21	
42 m.	19	
43 m.	19	
47 m.	18	
49 m.	18	
54 m.	18	
5 h. — m.	16	
5 m.	16	
55 m.	12	Die Kammercontractionen schwach; die Vorkammercontractionen kräftiger.
6 h. 20 m.	14	
21 m.	14	Einträpfelung von 3 Tropfen einer 0,0005%igen Atropinlösung in den Herzbeutel.
22 m.	48	
23 m.	60	

Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,1786 g.

Beide Versuche zeigen, dass die Herzthätigkeit noch zu einer Zeit beinahe unbeeinflusst ist, wo bereits allgemeine motorische Lähmung und Respirationsstillstand eintreten. Bei dem ersten Versuch haben zwar wiederholte Injectionen eine Verminderung der Anzahl der Herzkammercontractionen zur Folge, aber am folgenden Tage erreichen dieselben annäherungsweise die gleiche Frequenz wie vor der Intoxication. Bei dem 2. Versuch mit Injection einer verhältnissmässig kolossalen Menge Septentrionalin nehmen die Herzcontractionen bedeutend an Zahl ab, aber die Herzthätigkeit hält doch noch stundenlang an, nachdem die Respiration aufgehört hat, und Atropin vermag sogar nach eingetretenem Stillstand des Herzens die Herzthätigkeit wieder von Neuem zu beleben und eine normale Pulsfrequenz hervorzurufen.

d) Durchströmungsversuch mit überlebenden Organen warmblütiger Thiere.

Versuch 54. Eine Niere wurde aus einem geschlachteten Ochsen ausgeschnitten und nach erforderlicher Präparation sofort in die Wärmkammer eingelegt. Apparat und Anordnung in Uebereinstimmung mit dem Versuch 17 unter Lappakonitin. Blutdruck 2 × 80 mm Hg. Q. = Volumen des während einer Minute durchflossenen Blutes in Cubikcentimetern.

T.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 6 m.	40	Normales defibrinirtes Blut.
7 m.	45	
8 m.	45	

T.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 9 m.	50	
10 m.	40	
11 m.	40	
12 m.	60	
13 m.	60	
14 m.	50	
15 m.	60	
16 m.	60	0,01 g salp. Septentr. auf 100 ccm Blut. Conc. 1 : 10000.
17 m.	65	Normales Blut.
18 m.	50	
19 m.	60	
20 m.	50	
21 m.	60	
22 m.	100	0,05 g salp. Septentr. auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 4000.
23 m.	100	Normales Blut.
24 m.	96	
25 m.	88	
26 m.	52	
27 m.	50	
28 m.	68	
29 m.	58	
30 m.	50	
31 m.	48	
32 m.	42	
33 m.	40	
34 m.	38	
35 m.	32	
36 m.	50	0,05 g salp. Septentr. auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 4000.
37 m.	55	Normales Blut.
38 m.	45	
39 m.	40	
40 m.	35	
41 m.	45	
42 m.	50	
43 m.	52	0,05 g salp. Septentr. auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 4000.
44 m.	64	Normales Blut.
45 m.	64	
46 m.	60	
47 m.	50	
48 m.	36	
49 m.	48	0,05 g salp. Septentr. auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 4000.
50 m.	66	
51 m.	75	Normales Blut.
52 m.	80	
53 m.	70	
54 m.	70	

T.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 55 m.	60	
56 m.	60	
57 m.	56	
58 m.	50	
59 m.	55	
12 h. — m.	55	
1 m.	60	0,10 g salp. Septentr. auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 2000.
2 m.	80	
3 m.	70	Normales Blut.
4 m.	72	
5 m.	60	
6 m.	60	
7 m.	64	
8 m.	56	
9 m.	54	0,10 g salp. Septentr. auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 2000.
10 m.	70	Normales Blut.
11 m.	60	
12 m.	60	
13 m.	54	
14 m.	46	
15 m.	46	
16 m.	46	
17 m.	44	
18 m.	38	Der Versuch wird abgebrochen.

Wie Vorstehendes angiebt, übt das Septentrionalin bei Anwendung von schwachen Giftmischungen und bei kurzer Durchströmungszeit auf die Gefässe keinen Einfluss aus, ruft aber bei höherem Concentrationsgrade und besonders, wenn eine längere Durchströmungszeit angewandt wird, eine vorübergehende periphere Gefässlähmung hervor (man vergl. die Versuche 63 und 64), in Folge deren das Volumen des aus der Nierenvene fliessenden Blutes um bis zu 122 % der vor der Vergiftung ausfliessenden Blutmenge vermehrt wird.

5. Wirkung auf das neuromuskuläre System.

a) Wirkung auf die sensiblen Nerven.

Die Versuche wurden in Gemässheit des bei den entsprechenden Experimenten mit Lappakonitin Angegebenen ausgeführt. Zur Verwendung kamen ausschliesslich Exemplare von Rana temporaria. Das Gift wurde theils subcutan unter die Haut der einen hinteren Extremität gespritzt, theils wurde die Haut einer hinteren Extremität damit bepinselt.

Versuch 55. Mittelgrosser, nicht decapitirter Frosch.

T.	Rechtes Bein	Linkes Bein	Bemerkungen.
	Reflex tritt ein nach:		
7 h. 43 m.	3 Metronomschlägen	3 Metronomschlägen	Rechtsseitige Unterbindung von Art. und Vena iliac.
44 m.	3 „	3 „	Injection in das linke Bein von 0,00033 g salp. Septentrionalin.
45 m.	3 „	8 „	
46 m.	3 „	8 „	
47 m.	3 „	12 „	
48 m.	3 „	12 „	
48 m. 30 s.	7 „	20 „	
49 m.	8 „	34 „	
49 m. 30 s.	8 „	48 „	
50 m.	8 „	61 „	
50 m. 30 s.	9 „	100 „	Kein Reflex.
51 m.			Führt mit beiden hinteren Extremitäten spontaneBewegungen aus.

Versuch 56. Mittelgrosser, nicht decapitirter Frosch.

T.	Rechtes Bein	Linkes Bein	Bemerkungen.
	Reflex tritt ein nach:		
1 h. 30 m.	2 Metronomschlägen	2 Metronomschlägen	Keine Gefässunterbindung des rechten Hinterbeines.
31 m.	2 „	2 „	Die linke hintere Extremität wird 7 Min. lang in ein Glas getaucht, das eine neutrale Wasserlösung von salp. Septentrionalin (1 ccm = 0,00033 g) enthält.
39 m.	2 „	8 „	
40 m.	2 „	9 „	
41 m.	3 „	14 „	Dieselbe Extremität wird von Neuem 3 Min. in die Giftlösung gebracht.
45 m.	4 „	22 „	
46 m.	3 „	28 „	
47 m.	3 „	38 „	
48 m.	3 „	51 „	
49 m.	3 „	89 „	
50 m.	3 „	100 „	Kein Reflex.
51 m.			Freiwillige Bewegungen werden mit beiden hinteren Extremitäten ausgeführt.
3 h. 14 m.			Erträgt die Rückenlage. Die gelähmten Hinterbeine reagiren nicht auf mechanische Reizung. Elektrische Reizung über den Rückgrat ruft keine Beinzuckungen hervor. P. 36.
15 m.			Injection v. 0,2 mg Strychnin-Nitrat.
20 m.			Keine Reaction auf mechanische oder elektrische Reizung.

Versuch 57. Mittelgrosser, decapitirter Frosch.

T.	Rechtes Bein	Linkes Bein	Bemerkungen.
	Reflex tritt ein nach:		
1 h. 48 m.	2 Metronomschlägen	2 Metronomschlägen	Hohe Unterbindung von Art. und Vena iliac. dextr.
49 m.	3 „	2 „	
50 m.	3 „	3 „	Injection in das linke Bein von 0,000165 g salp. Septentrionalin.
51 m.	3 „	3 „	
52 m.	3 „	3 „	
53 m.	3 „	4 „	
54 m.	3 „	4 „	
55 m.	4 „	18 „	
56 m.	3 „	46 „	
57 m.	3 „	55 „	
58 m.	4 „	85 „	
59 m.	3 „	100 „	Kein Reflex. Bei elektrischer Reizung des Nerv. ischiadic. und des Rückenmarkes treten Zuckungen in beiden Hinterbeinen ein.

Versuch 58. Mittelgrosser, decapitirter Frosch.

T.	Rechtes Bein	Linkes Bein	Bemerkungen.
	Reflex tritt ein nach:		
10 h. 45 m.	2 Metronomschlägen	2 Metronomschlägen	
46 m.	2 „	2 „	
47 m.	3 „	2 „	Das linke Hinterbein wird während 10 Min. in eine neutrale Wasserlösung von salp. Septentrionalin (1 ccm = 0,00033 g) gebracht.
48 m.	4 „	45 „	
11 h. — m.	4 „	73 „	
2 m.	4 „	85 „	
4 m.	4 „	100 „	Kein Reflex. Beide Hinterbeine reagiren auf elektrische Reizung des Nerv. ischiadic. und des Rückenmarkes.
20 m.			Das rechte Hinterbein reagirt, aber nicht das linke auf elektrische Reizung des Nerv. ischiadicus und des Rückenmarkes.
1 h. — m.			Beide Hinterbeine reactionslos auf elektrische Nerven- und Rückenmarkreizung. Puls 30.

Das Septentrionalin besitzt also, wie diese Versuche an die Hand gegeben haben, wie das Lappakonitin, obgleich in weit höherem Grade, das Vermögen, bei äusserer Anwendung oder subcutaner Injection bei Fröschen eine locale Herabsetzung der Hautsensibilität zu bewirken, worauf bei genügender Dosis bald eine der motorischen Lähmung vorangehende allgemeine Anästhesie eintritt (Versuch 52).

In einer früheren Anmerkung habe ich das Sinken der Hautsensibilität an mir selbst erwähnt, und ebenso habe ich früher bereits auf die local anästhesirende Wirkung des Septentrionalins auf die Zunge und die Mundschleimhaut aufmerksam gemacht. Um die anästhetische Wirkung des Alkaloides auf warmblütige Thiere zu constatiren, habe ich theils bei subcutaner Injection von 0,001—0,005 g in den einen Zipfel der Oberlippe eines Kaninchens in 2—5 Minuten diesen Lippentheil dem anderen gegenüber völlig gefühllos gegen jede Berührung gefunden, und theils habe ich nach intravenöser Injection an einem gewählten Zeitpunkt, ehe motorische Lähmung eingetreten war, an einer Katze (wie bei Versuch 64) Laparotomie ausführen können, ohne dass das Thier das geringste Anzeichen von Schmerz gab; der Versuch 70b beweist ebenfalls das Vermögen des Alkaloides, die Hautsensibilität bei intravenöser Injection aufzuheben.

b) Wirkung auf die motorischen Nerven und das centrale Nervensystem.

Wie das allgemeine Intoxicationsbild der Versuche 33—37 und 42—45 zeigt, hat das Septentrionalin sowohl bei kaltblütigen wie warmblütigen Thieren ohne vorhergehende oder bei nur schwach angedeuteter Reizung eine allgemeine motorische Lähmung zur Folge. Inwiefern diese nun centraler oder peripherer Natur ist, sollen folgende Versuche entscheiden:

Versuch 59. Rana temporaria. Männchen. Gewicht 37 g. Rechtsseitige Unterbindung der Art. und Vena iliac.

7 h. 32 m. Injection von 0,00003 g salpetersaurem Septentrionalin in den Rückensack.

50 m. Das rechte Bein reagirt, aber nicht das linke auf Befeuchtung mit Essigsäure.

52 m. Elektrische Reizung des Nerv. ischiadicus ruft in beiden Extremitäten Zuckungen hervor.

8 h. 12 m. Das linke Bein, gelähmt, reagirt nicht auf elektrische Reizung des Nerv. ischiadicus; die directe Muskelreizbarkeit ist aber unverändert. Die rechte Extremität führt spontane Bewegungen aus und reagirt lebhaft auf elektrische Nervenreizung. Wenn das linke Hinterbein in die gleiche Lage am Körper wie das rechte Bein gebracht wird, und die Rückgratgegend mit einem schwachen elektrischen Strom gereizt wird, streckt sich das rechte Bein sofort aus, während das linke unbeweglich bleibt.

Versuch 60. An einem Frosche wird der Nerv. ischiadicus nebst dem Musc. gastrocnem. frei präparirt.

3 h. 31 m. Der Nerv und Muskel werden in eine physiologische Kochsalzlösung gelegt, welche 0,01 %iges salpetersaures Septentrionalin enthält.

4 h. 30 m. Der Muskel reagirt auf schwache directe elektrische Reizung, aber bei indirecter Reizung vermag auch der stärkste Strom keine Muskelcontraction hervorzurufen. Bei einem vergleichenden Versuch mit einer Controllprobe, welche gleichzeitig in eine normale Kochsalzlösung gelegt war, tritt schon bei Anwendung eines schwachen Stromes Reaction sowohl bei directer wie indirecter Reizung ein.

Versuch 61. Präparation ebenso wie im vorhergehenden Fall.

3 h. 40 m. Der Nerv. ischiadicus wird in eine 0,01 %ige neutrale Alkaloidkochsalzlösung und der Muskel in eine physiologische Kochsalzlösung gelegt; bei einem anderen Präparat wird die umgekehrte Anordnung angewandt.

4 h. 30 m. Der Muskel reagirt auf schwache elektrische Nervenreizung in dem ersteren, aber nicht in dem letzteren Falle.

c) Wirkung auf isolirte Muskeln.

Versuch 62. Zwei Musc. gastrocnem. werden an einem Frosch frei präparirt.

5 h. 20 m. Der eine Muskel wird in eine 0,03 %ige neutrale Alkaloidkochsalzlösung, der andere nur in eine physiologische Kochsalzlösung gelegt.

7 h. 10 m. Beide Muskeln zeigen beinahe unveränderte Reizbarkeit auf faradischen Strom.

Die vorstehenden Versuche beweisen, dass die bei Intoxication mit Septentrionalin auftretende Paralyse nicht centraler Natur ist, sondern ebenso wie bei der Curarevergiftung auf Lähmung der motorischen, intramusculären Nervenenden beruht, während die Nervenstämme und Muskeln selbst ihr Functionsvermögen unverändert beibehalten.

6. Wirkung auf den Darmcanal.

Versuch 63. Hund. Gewicht 2950 g. In die Vena jugul. ext. sin. wird eine Injectionskanüle eingebunden. Tracheotomie. Keine Anwendung von Curare. Salpetersaures Septentrionalin wird in grosser Dosis intravenös eingegeben. (0,02 g absolut, entsprechend 0,0068 g pro Kilogramm Körpergewicht.)

12 h. 28 m. Puls 142 in der Minute.

29 m. Intravenöse Injection von 0,02 g salpetersaurem Septentrionalin.

30 m. Nach einigen unbedeutenden Krampfzuckungen liegt das Thier vollständig unbeweglich mit schlaffen Extremitäten. Künstliches Athmen wird eingeführt.

32 m. Puls kräftig, 98 Schläge in der Minute. Laparotomie. Der losgebundene Hund liegt während der Operation vollständig unbeweglich.

35 m. Nach Oeffnung der Bauchhöhle wird das Versuchsthier in eine mit Wasserdampf gesättigte Wärmkammer gelegt, welche in einer constanten Temperatur von 38° C. erhalten wird; der Darm wird herausgenommen und auf ein mit einer Kochsalzlösung (0,75 %) angefeuchtetes Filtrirpapier gelegt. Keine Contractionen oder Bewegungen werden am Darme bemerkt, der im Uebrigen venöse Gefässüberfüllung zeigt.

45 m. Keine Veränderung im Zustand des Darmes. Intravenöse Injection von 0,005 g Pilocarpin.

1 h. 10 m. Schwache Contractionen und Darmbewegungen treten ein. Der Darm wird bleicher und die Arterien führen hochrothes Blut.

30 m. Koth geht in geringer Menge und fest geformt ab. Puls 108 in der Minute.

40 m. Das Thier liegt noch jetzt, also seit 1 Stunde und 10 Minuten vollständig reactionslos; das Herz arbeitet kräftig. Die Vena cava inf. wird geöffnet; von der Aorta wird so lange physiologische Kochsalzlösung eingespritzt, als der Abfluss gefärbt erscheint. Die Darm- und Magenschleimhaut wird mit einem Hornmesser abgeschabt; das Gesammelte wird auf Alkaloid untersucht.

Bei der Section werden keine Ekchymosen oder Organveränderungen angetroffen.

Versuch 64. Katze. Gewicht 2500 g. In die Vena jugul. ext. dextr. wird eine Injectionskanüle eingeführt. Tracheotomie. Keine Anwendung von Curare. Salpetersaures Septentrionalin wird in kleinen und wiederholten Dosen intravenös eingeführt. (Totale Menge 0,0558 g, d. h. 0,0223 g pro Kilogramm Körpergewicht.)

T.	P.	Giftmenge	Bemerkungen.
11 h. 51 m.	210		
52 m.	180	0,00833	
53 m.	160	0,00416	
54 m.	160		Schwache Zuckungen in den Extremitäten.
58 m.	188		
59 m.	184	0,00416	
12 h. — m.	180		
2 m.	172	0,00416	
4 m.		0,00416	
7 m.	160	0,00416	Pupillen etwas erweitert.
10 m.	160	0,00416	
12 m.	160		
13 m.		0,00416	
14 m.		0,00416	Laparotomie wird ohne Andeutung von Schmerz ausgeführt, während das Thier noch willkürliches Bewegungsvermögen besitzt.
17 m.			Wird in die Wärmkammer gelegt. Der Darm vollständig unbeweglich, venöse Injection.
20 m.	142	0,00416	Keine Darmbewegung. Führt Bewegungen mit den Extremitäten aus.
31 m.		0,01	Das Thier liegt unbeweglich, gleichsam wie leblos.
35 m.	120		Keine Darmbewegung. Künstl. Athmen.
40 m.	140		" " " "
45 m.	160		" " " "
52 m.	186		" " " "
1 h. — m.	194		Spontanes Athmen tritt nach 29 Minuten motorischer Lähmung wieder ein.
1 m.			Die Katze steht auf.
4 m.			Die Carotis wird geöffnet.
15 m.			Bei Oeffnung des Brustkorbes pulsirt das Herz noch. Einige unbedeutende subpleurale Ekchymosen sind sichtbar. Die Urinblase enthält einige Cubikcentimeter klaren Urin.

Nachdem die Brustaorta unterbunden worden und ein Röhrchen unterhalb der Ligatur eingeführt, sowie die Vena cava inf. geöffnet worden ist, werden die Gefässe mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült, worauf die Magendarmschleimhaut abgekratzt und das Gesammelte nebst dem Urin einer chemisch pharmakologischen Prüfung unterworfen wird.

Aus den Versuchen geht hervor, dass das Septentrionalin den Darm lähmt und seine Gefässe erweitert. Da Pilocarpin erst nach 25 Minuten, als wohl der grössere Theil des Septentrionalins in den Urin übergegangen war, im Stande war, eine schwache Peristaltik hervorzurufen, scheint die Darmparalyse auf Lähmung oder verringerter Reizbarkeit derjenigen nervösen Darmapparate zu beruhen, welche vom Pilocarpin gereizt werden.

7. Einwirkung auf die Pupille.

Bei Fröschen hat die Injection von Septentrionalin mitunter (Versuche 35—37) merkbare Pupillenverengerung zur Folge. Directe Eintröpfelung in die Augen hat bei mir und bei warmblütigen Thieren keine Veränderung in der Grösse der Pupille verursacht. Geringgradige Mydriasis mit nachfolgender Myosis habe ich bei Katzen und Kaninchen beobachtet, wenn die injicirte Menge eine tödtliche Dosis erreicht hatte. Das Septentrionalin übt bei Weitem keinen so charakteristischen Einfluss auf die Grössenverhältnisse der Pupille aus, wie man dies bei der Intoxication der Säugethiere mit Lappakonitin findet.

8. Wirkung auf das Blut.

Versuch 65. 5 Glasröhren, eine jede 20 ccm einer Mischung von 5 Raumtheilen defibrinirten Hundeblutes und 95 Raumtheilen einer physiologischen Kochsalzlösung enthaltend, wurden mit resp. 1, 2, 3, 5 und 10 cg von in einer Kochsalzlösung gelöstem salpetersaurem Septentrionalin versetzt. Nach 24 Stunden hatten die Blutkörper sich abgesetzt, ohne zusammen zu kleben; die darüber stehende Flüssigkeitsschicht war klar und farblos.

Versuch 66. Mit frisch aus der Carotis eines Hundes entnommenem Blut wurden 6 Glasröhren zur Hälfte gefüllt; in 4 von diesen wurde eine Lappakonitinkochsalzlösung von wechselndem Giftgehalt eingemischt, während die eine der 2 übrigen Röhren mit einer Kochsalzlösung versetzt und der Inhalt der anderen ohne Beimischung gelassen wurde. Diese Versuche ergaben, dass das Septentrionalin die Coagulation nicht hindert, sondern eher fördert.

Versuch 67. Da durch Paschutin's[1]), Michelson's[2]) u. A. Versuche constatirt worden ist, dass nach Einführung in das Blut von Curare oder Lymphagoga die Leukocyten im Allgemeinen vorübergehend an Zahl abnehmen, war es von Interesse zu erforschen, ob das Septentrionalin auch in dieser Hinsicht die Wirkung des Curare theilt. Wie bei der Blutdruckbestimmung (Versuch 46) bereits bemerkt wurde, wurden hierbei einige Blutproben für diesen Zweck entnommen; die Leukocytenzählung ergab folgende Resultate:

T.	Injectionsmenge salp. Septentrionalins	Blutdruck in mm	Anzahl der Leukocyten pro ccm Blut
12 h. 37 m.		205	6784
1 h. — m.	0,01665 g, d. h. 0,00216 g pro Kilogramm Körpergewicht	115	3374
12 m.	0,01166 g, d. h. 0,00368 g pro Kilogramm Körpergewicht	130	778

Die grösste Veränderung der Anzahl der Leukocyten betrug 88,53 % Verminderung. Das Septentrionalin wirkt also weder auf die Blutgerinnung noch auf die rothen Blutkörperchen ein, wohl aber ver-

[1]) Paschutin, Ueber die Absonderung der Lymphe. Berichte der math.-phys. Classe der K. Sächs. Ges. d. Wissenschaften zu Leipzig 1873.

[2]) Michelson, L., Experim. Studien über Lymphagoga. Dissertation. Dorpat 1892, p. 46.

mindert es erheblich die Anzahl der im Blute kreisenden mehrkernigen weissen Blutkörperchen und ähnelt darin dem Curare.

9. Wirkung auf das Protoplasma.

Versuch 68. Das Flimmerepithel aus dem Schlunde eines Frosches wurde in eine physiologische Kochsalzlösung gelegt, die pro Cubikcentimeter 0,01 g Alkaloid enthielt; noch nach 3 Stunden fuhr die Cilienbewegung ungeschwächt fort.

Versuch 69. Einige Haare von den Staubfäden der Tradescantia virginica und etwas Blattparenchym der Vallisneria spiralis wurden in eine Giftmischung von gleicher Concentration wie bei dem vorhergehenden Versuch gelegt. Beide Präparate zeigten nach einigen Stunden noch fortdauernd Protoplasmabewegung.

10. Curarisationsversuch mit Septentrionalin.

Versuch 70a. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 43 g.

4. V. 4 h. 50 m. Injection in den Rückensack von 0,00002 g Septentrionalin.

51 m. Hüpft unter der Glasglocke fleissig umher. 60 Herzkammercontractionen in der Minute.

53 m. Sitzt still; streicht sich mit dem Fuss über die Injectionsgegend.

5 h. 10 m. Die Hinterbeine paretisch; wenn man sie ausstreckt, ziehen sie sich langsam und mit unsicheren, wenig kräftigen Bewegungen an den Körper. Dyspnöe. Nausea.

18 m. Liegt auf dem Bauche mit vollständig gelähmten Extremitäten. Respirationsstillstand.

20 m. Bei mechanischer und chemischer Hautreizung, ebenso wie bei elektrischer Reizung des Rückenmarks und des Nerv. ischiadicus zeigen sich keine Reflexe. 56 Herzschläge in der Minute.

7 h. 10 m. Ist noch unbeweglich und reactionslos. 56 Herzschläge in der Minute.

20 m. Reagirt nach 2stündigem, völlig reactionslosem Liegen auf mechanische und elektrische Reizung. Führt spontane Bewegungen mit den hinteren Extremitäten aus.

30 m. Versucht vergebens sich aus der Rückenlage zu bringen; daraus verholfen, bewegt sich der Frosch mit wackelndem, unsicherem Gange.

45 m. Die Besserung schreitet fort. 56 Herzschläge in der Minute.

5. V. 8 h. — m. 64 Herzschläge in der Minute. Die Haut bleich. Vollständig hergestellt.

Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,000465 g.

Versuch 70b. Hund. Gewicht 7050 g. Die Vena jugul. ext. sin. wird freigelegt und eine Injectionskanüle eingebunden; Tracheotomie. Septentrionalinnitrat, 0,07 g, 0,0099 g pro Kilogramm Körpergewicht entsprechend, wird in wiederholten kleinen Dosen eingespritzt.

T.	P.	Giftmenge	Bemerkungen.
11 h. 37 m.	140		
40 m.		0,01	
45 m.	136		Fibrilläre Muskelzuckungen.
48 m.	136		Dyspnöe.
50 m.	138	0,01	

T.	P.	Giftmenge	Bemerkungen.
11 h. 53 m.	126		
55 m.		0,01	
57 m.	120		Kräftige Herzcontractionen. Beim Einschnitt in das äussere Ohr wird kein Schmerz bemerkt.
12 h. — m.	120	0,01	
1 m.	120		Hochgradige Dyspnöe. Das willkürliche Bewegungsvermögen beibehalten.
3 m.		0,02	
4 m.			Nach einigen wenigen Krampfzuckungen tritt vollständige Lähmung ein. Bei mechanischer Reizung keine Reflexe. Künstliche Respiration wird eingeführt.
20 m.	110	0,01	Liegt fortwährend unbeweglich, wie leblos.
52 m.	124		Zustand unverändert. Pupillen etwas verengert, reagiren auf Licht.
1 h. — m.	120		Fängt an zu athmen und nach 56 Minuten vollständiger motorischer Lähmung spontane Bewegungen zu machen.
5 m.			Vollständig munter, springt im Zimmer umher. Trinkt Milch mit gutem Appetit.
4 h. — m.			Befindet sich fortdauernd wohl.

Versuch 70c. Hund. Gewicht 2800 g. 0,02 g salpetersaures Septentrionalin, einer Dosis von 0,0071 g pro Kilogramm Körpergewicht entsprechend, wird auf einmal intravenös injicirt.

11 h. 9 m. Intravenöse Injection von 0,02 g salpetersaurem Septentrionalin.
10 m. Der Hund liegt schlaff und unbeweglich. Künstliches Athmen.
11 m. Laparotomie wird ausgeführt, während der das Thier vollständig unbeweglich liegt.
12 h. — m. Zustand unverändert. Die Herzthätigkeit gut.
25 m. Fängt nach vollständiger Reactionslosigkeit während 1 Stunde 15 Minuten an auf mechanische Reizung zu reagiren.
29 m. Athmet normal. Wird getödtet.

Versuch 70d. Hund. Gewicht 3970 g. Eine Injectionskanüle wird in die Vena jugul. extr. sin. eingeführt. Art. carot. dextr. in Verbindung mit einem Manometer. Tracheotomie.

T.	Bd.	Bemerkungen.
1 h. 18 m.	144	
19 m.	152	
20 m.	152	
21 m.	114	Injection von 0,02 g salpetersaurem Septentrionalin.
22 m.	138	Nach einigen schwachen Muskelzuckungen liegt der Hund völlig unbeweglich und schlaff. Künstliche Athmung wird eingeleitet.
23 m.	138	
24 m.	140	
28 m.	140	
29 m.	146	Das künstliche Athmen hört auf. Einige schwache Bewegungen in der Bauchmuskulatur.
30 m.	138	Künstliche Athmung wird von Neuem vorgenommen.
40 m.	150	

T.	Bd.	Bemerkungen.
1 h. 50 m.	146	
54 m.	140	
2 h. — m.	136	
30 m.	130	Liegt andauernd schlaff und unbeweglich. 0,004 g Gift. Bei Anlegung eines Thermokauters über dem Sternum treten einige vereinzelte, langsame und schwache Bewegungen in der Bauchmuskulatur ein.
41 m.		Eine schwache Reaction fängt an sich auf mechanische Reizung hin einzustellen.
47 m.		Führt freiwillige Bewegungen aus und athmet normal nach 1 Stunde 25 Minuten langem, unbeweglichem Liegen. Die Herzthätigkeit gut. Wird getödtet.

Versuch 70e. Kaninchen. Gewicht 2900 g. Injectionskanüle in die Vena jugul. extr. sin. Art. carot. dextr. in Verbindung mit einem Manometer. Tracheotomie.

T.	Bd.	Bemerkungen.
1 h. 30 m.	80	
31 m.	40	Injection von 0,015 g Septentrionalinnitrat. Augenblickliche motorische Lähmung.
32 m.	24	Künstliches Athmen.
33 m.	24	Das künstliche Athmen hört auf. Einige schwache Muskelbewegungen treten ein.
34 m.	22	Künstliches Athmen. Liegt völlig unbeweglich und
35 m.	10	schlaff. Puls kräftig.
36 m.	18	
37 m.	24	
40 m.	36	
50 m.	56	
55 m.	84	
2 h. — m.	84	
20 m.	80	
40 m.	80	
50 m.	76	Liegt noch immer unbeweglich und schlaff. Die Herzthätigkeit gut. Wird getödtet.

Die vorstehenden 5 Versuche repräsentiren nur eine geringe Zahl der Experimente, bei denen sich das Septentrionalin hinsichtlich seiner paralysirenden Wirkung namentlich in qualitativer Beziehung als mit Curare gleichstehend erwiesen hat. Sämmtliche Vergiftungsfälle, die das Studium der allgemeinen Wirkungen des Alkaloides bezwecken, ebenso wie die speciellen Versuche bestätigen die Richtigkeit dieser Beobachtung. Ebenso wie dies bei Anwendung von Curare der Fall ist, sinkt der Blutdruck unmittelbar nach einer kräftigen intravenösen Injection von Septentrionalin, zufolge von peripherischer vasomotorischer Lähmung, während die Herzthätigkeit unbeeinflusst fortfährt. Diese Drucksenkung ist bei Hunden und Katzen höchst unbedeutend und schnell vorübergehend, aber bei Kaninchen, die im Vergleich mit den letztgenannten Thieren

sich weit empfindsamer für das Gift zeigen, mehr ausgeprägt und länger anhaltend.

Nach meiner Erfahrung aus einer viel grösseren Zahl von Experimenten, als es hier nothwendig erscheint anzuführen, verfährt man in der physiologischen Praxis am angemessensten, wenn man beim Beginn des Versuches in einer einzigen, langsam ausgeführten intravenösen Injection dem Thiere eine so grosse Quantität Septentrionalinnitrat zuführt, dass die intramuskulären Bewegungsnerven sofort und vollständig gelähmt werden, sowie dass die Paralyse während 1—2 Stunden bestehen bleibt. Die hierfür erforderliche Dosis pro Kilogramm Körpergewicht beträgt für Frösche 0,00017—0,0005 g; für Hunde und Katzen beträgt sie 0,007—0,01 g (bei Kaninchen darf man die Dosis von 0,005 g nicht übersteigen). Der Frosch erholt sich in kurzer Zeit selbst bei Injection einer so grossen Menge wie 0,004 g pro Kilogramm Körpergewicht; bei warmblütigen Thieren erhält man durch Einleitung von künstlicher Respiration das Leben aufrecht selbst in Fällen, wo bis zu 0,0223 g pro Kilogramm Körpergewicht intravenös eingespritzt wird. Da es sich solchergestalt gezeigt hat, dass das Septentrionalin die guten Eigenschaften des Curare besitzt, aber der unvortheilhaften entbehrt, bin ich der Ansicht, hauptsächlich in Anbetracht der unten angeführten Gründe, dass das Septentrionalin vor dem Curare in allen Fällen den Vorzug verdient.

Gründe, welche für die Ersetzung von Curare durch Septentrionalin sprechen:

1. Das Septentrionalin oder dessen in Wasser leicht lösliche salpetersaure Verbindung übt in seiner Eigenschaft als reines Alkaloid sowohl in qualitativer wie quantitativer Hinsicht eine constante Wirkung aus, während die des Curare so schwankt, dass es für die Praxis des Arztes fast unbrauchbar ist.

2. Es setzt bei Anwendung einer für Curarisation erforderlichen Dosis weder die Herzthätigkeit noch den Blutdruck (bei Versuchen mit Hunden und Katzen) in bemerkenswerthem Grade herab.

3. Es ruft durch Lähmung der sensiblen Nervenenden vollständige Anästhesie hervor (Versuche 55—59; Versuch mit Kaninchen unter Nr. 58 erwähnt), welche Wirkung früher eintritt als die motorische Lähmung (man vergl. Versuche 52, 64 und 70 b). An dem richtig bemessenen Zeitpunkte kann deshalb eine schmerzfreie Vivisection ausgeführt werden, während welcher das für den Versuch benutzte Thier noch sein Bewegungsvermögen beibehält (Versuche 52, 64 und 70 b).

4. Die bisher auf den Markt gebrachten Ersatzmittel des Curare, wie z. B. das Coniin, das Guachamacàgift etc. schwanken wie das Curare in ihrer Wirkung und können daher mit dem Septentrionalin nicht rivalisiren.

11. Wirkung bei Strychninvergiftung.

Versuch 71. Rana temporaria. Männchen. Gewicht 45 g.

3 h. 40 m. Injection in den Rückenlymphsack von 0,0125 g salpetersaurem Septentrionalin.

41 m. Gelähmt; reagirt nicht auf elektrische oder mechanische Reizung über den Rückgrat.

3 h. 42 m. Injection in den Rückensack von 0,01 g schwefelsaurem Strychnin. Lähmung besteht weiter.
43 m. Fortdauernde Lähmung; Thier reagirt nicht auf elektrische Reizung über den Rückgrat.
46 m. Zustand unverändert. 28 Herzcontractionen in der Minute.
7 h. — m. Kein Krampf bemerkbar. Herzstillstand.

Versuch 72. Rana temporaria. Männchen. Gewicht 43 g.
3 h. 45 m. Injection in den Rückensack von 0,01 g schwefelsaurem Strychnin.
46 m. Tetanus.
47 m. Injection in den Rückensack von 0,01 g salpetersaurem Septentrionalin.
48 m. Gelähmt. Die hinteren Extremitäten bleiben schlaff und unbeweglich bei elektrischer Reizung sowohl des Rückenmarkes wie des Nerv. ischiadicus.

Versuch 73. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 51 g. Rechtsseitige Unterbindung der Art. und Vena iliac.
4 h. 16 m. Injection von 0,005 g schwefelsaurem Strychnin in den Rückenlymphsack.
17 m. Tetanus in beiden Hinterbeinen. Injection in den Rückensack von 0,004 g salpetersaurem Septentrionalin.
18 m. Das linke Bein reagirt fortdauernd, obgleich schwach, auf elektrische Reizung über den Rückgrat; das rechte Bein wird hierbei in Tetanus versetzt.
20 m. Das linke Bein reactionslos; in dem rechten Bein ist die Reflexreizbarkeit gesteigert.
40 m. Zustand unverändert.
7 h. 10 m. Keine Reaction bei elektrischer Reizung des Rückenmarks und des Nerv. ischiadicus.

Versuch 74. Katze. Gewicht 2700 g.
12 h. 53 m. Injection in die Vena jugul. sin. von 0,01 g schwefelsaurem Strychnin. Tetanus tritt augenblicklich ein.
54 m. Intravenöse Injection von 0,01 g salpetersaurem Septentrionalin.
55 m. Tetanus aufgehoben; dann und wann einzelne Krampfzuckungen.
56 m. Intravenöse Injection von 0,01 g salpetersaurem Septentrionalin.
57 m. Die Katze liegt gelähmt; Reflexreizbarkeit in geringem Grade noch vorhanden.
1 h. 9 m. Einzelne Zuckungen fangen an in den Hinterbeinen aufzutreten.

Bei der Section werden subpleurale Ekchymosen bemerkt. Der Urin gab chemische Reaction auf Septentrionalin, Strychnin konnte aber nicht nachgewiesen werden. Bei Injectionsversuchen mit Urin an Fröschen wurden diese ohne Andeutung von Krampf gelähmt.

Versuch 75. Katze. Gewicht 2850 g. Tracheotomie.
12 h. 37 m. Injection in die Vena jugul. sin. von 0,003 g schwefelsaurem Strychnin = 0.00105 g pro Kilogramm Körpergewicht. (Tödtliche Dosis = 0,00075 g.)
38 m. Tetanus, Opisthotonus.
39 m. Intravenöse Injection von 0,01 g salpetersaurem Septentrionalin.
40 m. Klonischer Krampf.
41 m. Spärliche Muskelzuckungen.
42 m. Liegt ganz unbeweglich. Die Muskulatur schlaff. Keine Krämpfe oder Zuckungen. Reflexreizbarkeit aufgehoben. Künstliche Respiration.
43 m. P. = 188 pro Min., kräftig. Pupillen etwas erweitert.
44 m. P. = 183 „ „
45 m. P. = 183 „ „
46 m. P. = 183 „ „
1 h. 14 m. P. = 204 „ „ Muskelzuckungen fangen an, sich in den Hinterbeinen einzustellen.
15 m. P. = 200 „ „ Intravenöse Injection von 0,005 g salpetersaurem Septentrionalin.

1 h.	16 m.	P. = 196 pro Min.		Keine Zuckungen.
	20 m.	P. = 196	„ „	Keine Zuckungen.
	24 m.	P. = 200	„ „	Schwache Muskelcontractionen.
	25 m.	P. = 200	„ „	Intravenöse Injection von 0,005 g salpetersaurem Septentrionalin.
	26 m.	P. = 186	„ „	Kein Krampf.
	31 m.			Schwache Zuckungen in den Hinterbeinen.
	36 m.			Schwache Zuckungen in den Hinterbeinen. Intravenöse Injection von 0,01 g salpetersaurem Septentrionalin.
	37 m.	P. = 188	„ „	Kein Krampf.
	49 m.	P. = 200	„ „	Einzelne Zuckungen in den Hinterbeinen.
	51 m.			Intravenöse Injection von 0,005 g salpetersaurem Septentrionalin.
	52 m.			Kein Krampf.
	55 m.	P. = 200	„ „	Kein Krampf.
2 h.	— m.	P. = 196	„ „	Kein Krampf. Pupillen etwas erweitert.
	7 m.	P. = 200	„ „	Kein Krampf.
	15 m.	P. = 200	„ „	Kein Krampf.
3 h.	6 m.	P. = 184	„ „	Nachdem das Thier während 1 Stunde und 14 Minuten selbst bei mechanischer Reizung vollständig unbeweglich gelegen hat, fangen Krämpfe von Neuem an sich in den Hinterbeinen einzustellen. — Intravenöse Injection von 0,01 g salpetersaurem Septentrionalin. Der Krampf verschwindet sofort.
	22 m.	P. = 180	„ „	Krampf in den Hinterbeinen. Intravenöse Injection von 0,01 g salpetersaurem Septentrionalin. Der Krampf verschwindet sofort.
	40 m.	P. = 160	„ „	Zuckungen treten von Neuem in den Hinterbeinen auf.
	41 m.			Intravenöse Injection von 0,01 g salpetersaurem Septentrionalin. Der Krampf hört auf. Der Speichelfluss gesteigert.
	50 m.	P. = 154	„ „	Liegt fortwährend völlig gelähmt.
4 h.	3 m.	P. = 148	„ „	Liegt fortwährend völlig gelähmt. Pupillen etwas erweitert.
	16 m.	P. = 140	„ „	Liegt fortwährend völlig gelähmt.
	17 m.			Das Herz arbeitet noch kräftig 3 Stunden 40 Minuten nach der Strychnininjection. — Das Thier wird durch Entbluten getödtet.

Die Section zeigt zahlreiche, grosse Lungenekchymosen, sowie vergrösserte Milz. Speichel und Urin werden behufs Untersuchung aufbewahrt.

Wie diese Versuche zeigen, gelingt es sowohl bei Fröschen wie bei Katzen, mit Septentrionalin den Strychnintetanus zu mindern, und dieser bleibt sogar bei Fröschen ganz aus (Versuche 56 und 71), wenn der Strychnininjection eine ähnliche mit Septentrionalin vorangeht. Zufolge der Schnelligkeit, womit dieses Alkaloid eliminirt wird, lässt jedoch seine Wirkung sehr bald nach (Versuch 75 mit einer Katze), und die fortbestehende Strychninvergiftung giebt sich nun wieder durch Krämpfe in den Extremitäten zu erkennen, für deren Bekämpfung erneute Injectionen von Septentrionalin nothwendig werden. Dass das Strychnin sehr nachhaltig wirkt, ist ja längst bekannt; dass man unser Antidot mehrere Male injiciren muss, um eine Strychninvergiftung zu unterdrücken, kann uns also nicht wundern.

Vergiftetes Thier	Dosis Gift pro Kilogramm Körpergewicht	Totalmenge des Giftes	Länge der Intoxicationszeit [1]	Untersuchungsmaterial	Resultat bei Versuchen an Fröschen
Hund (Versuch 70).	0,01 g. Intravenöse Injection.	0,07 g.	4 St. 23 Min.	Blut. Leber. Speichel. Urin.	Keine Giftwirkung. Keine Giftwirkung. Schwache Giftwirkung. Starke Giftwirkung.
Kaninchen (Versuch 43).	0,0235 g. Subcutane Injection.	0,02 g.	20 Min.	Urin.	Starke Giftwirkung.
Igel (Versuch 44).	0,0229 g. Subcutane Injection.	0,016 g.	10 Min.	Urin.	Starke Giftwirkung.
Hund [2] (Versuch 63).	0,0068 g. Intravenöse Injection.	0,02 g.	1 St. 11 Min.	Darmschleimhaut. Urin.	Keine Giftwirkung. Starke Giftwirkung.
Katze (Versuch 64).	0,0223 g. Intravenöse Injection.	0,0558 g.	1 St. 12 Min.	Darmschleimhaut. Urin.	Keine Giftwirkung. Starke Giftwirkung.
Katze [3] (Versuch 74).	0,0074 g. Intravenöse Injection.	0,02 g.	15 Min.	Urin.	Starke Giftwirkung. (Lähmung, kein Krampf.)
Katze [4] (Versuch 75).	0,0228 g. Intravenöse Injection.	0,065 g.	3 St. 38 Min.	Speichel. Urin.	Schwache Giftwirkung. (Kein Krampf.) Starke Giftwirkung. (Kein Krampf.)

[1]) Berechnet von der Einspritzung des Giftes bis zum Todesmoment. — [2]) Erhielt 0,005 g Pilocarpin. — [3]) Injection von 0,003 g Strychninsulfat. — [4]) Injection von 0,003 g Strychninsulfat.

12. Sectionsbefund. Elimination des Giftes und Nachweis desselben im Organismus.

Wie die Resultate der verschiedenen Sectionen ausweisen, so verläuft die Vergiftung mit Septentrionalin in der Regel, ohne dass irgend welche wesentliche pathologische Veränderungen in den Organen sich geltend machen. Bei Fröschen wird eine Veränderung des Hautpigmentes wahrgenommen, in Folge deren die Haut blasser wird, wahrscheinlich durch Contraction der unter nervösem Einfluss stehenden Pigmentkörner der Hautzellen. Bei hochgradiger Vergiftung warmblütiger Thiere bemerkt man subpleurale Ekchymosen, sowie blutüberfüllte Darmgefässe.

Um das Alkaloid chemisch und toxikologisch nachzuweisen, habe ich dieselben Methoden befolgt, welche für diesen Zweck unter den entsprechenden Versuchen mit Lappakonitin angegeben wurden. Da die für das Septentrionalin in der chemischen Abtheilung erwähnte Farbenreaction mit Furfurolschwefelsäure sich nicht als genügend empfindlich für die Entdeckung minimaler Quantitäten Gift erwiesen hatte, welche es mitunter galt, bei diesen Versuchen nachzuweisen, und da die Ausführung der Reaction, um ein vollständig zuverlässiges Resultat zu liefern, eine sorgfältigere Entfernung der mitfolgenden Verunreinigungen zu fordern schien, als es mir gelang, in allen Fällen durchzuführen, beschränke ich mich darauf, in der beistehenden Tabelle (S. 94) nur die Resultate der toxikologischen Controllproben anzuführen.

Diese Versuche zeigen, dass das Septentrionalin das Blut sehr schnell verlässt, schon 10 Minuten nach subcutaner Injection wurde es reichlich im Urin wiedergefunden (Versuch 44). Es scheint weder in der Leber zurückgehalten noch von der Darmschleimhaut ausgesondert zu werden, indem die Elimination hauptsächlich durch den Urin und zum geringeren Theil durch den Speichel vor sich geht.

13. Die Zersetzungsproducte des Septentrionalins, durch Erhitzung mit Normal-Natronlauge erhalten.

1. In Aether lösliches Alkaloid. Die Injectionsflüssigkeit wird durch Lösung des Alkaloides in destillirtem Wasser unter Zusatz von Chlorwasserstoffsäure bis zu neutraler Reaction bereitet.

Versuch 76. Rana temporaria. Gewicht 38 g.

12 h. 9 m. Injection in den Rückensack von 0,0025 g Alkaloid.
1 h. 20 m. Keine Wirkung. Injection von 0,005 g Alkaloid.
33 m. Parese in den hinteren Extremitäten.
36 m. Behält die Rückenlage bei. Reagirt auf mechanische Reizung.
2 h. — m. Herzcontractionen 66 pro Minute. Respirationsfrequenz 18 pro Minute.
4 h. 48 m. Herzcontractionen 64 pro Minute. Respirationsfrequenz 32 pro Minute.
5 h. 6 m. Wendet sich aus der Rückenlage. Die Hinterbeine etwas paretisch.
6 h. 40 m. Völlig hergestellt.

Toxische Dosis 0,0075 g, was 0,1974 g pro Kilogramm Körpergewicht entspricht.

Versuch 77. Rana esculenta. Weibchen. Gewicht 26 g.

4. VII. 5 h. 13 m. Injection in den Rückensack von 0,0025 g Alkaloid.
16 m. Parese in den Hinterbeinen. Behält die Rückenlage bei.
17 m. Völlige Lähmung in den Extremitäten. Reagirt nicht auf mechanische Reizung.
48 m. Wendet sich aus der Rückenlage um. Die Hinterbeine paretisch.
5. VII. 9 h. — m. Völlig hergestellt.

Toxische Dosis 0,0025 g, was 0,0961 g pro Kilogramm Körpergewicht entspricht.

2. In Aether unlösliches Alkaloid. Die Injectionsflüssigkeit wird durch Lösung des Alkaloides in destillirtem Wasser unter Zusatz von Chlorwasserstoffsäure bis zu neutraler Reaction bereitet.

Versuch 78. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 25 g.

12 h. 16 m. Injection in den Rückensack von 0,0025 g Alkaloid.
17 m. Sitzt meistens still mit offenem Maul; macht dann und wann Sprünge.
40 m. Parese in den Hinterbeinen.
43 m. Zieht die Rückenlage vor. Einzelne Krampfzuckungen in den Hinterbeinen. Reagirt auf mechanische Reizung.
50 m. Krampf in den Hinterbeinen.
56 m. Herzcontractionen 60 pro Minute. Respirationsfrequenz 32 pro Minute. Krampf in den Hinterbeinen.
1 h. 20 m. Herzcontractionen 60 pro Minute. Respirationsfrequenz 38 pro Minute. Ist gelähmt.
55 m. Geringere Krampfzuckungen treten mitunter in den hinteren Extremitäten zum Theil spontan, zum Theil bei mechanischer Reizung auf.
4 h. 50 m. Herzstillstand. Keine Reaction auf elektrische Reizung des Rückenmarks oder des Nerv. ischiadicus.

Letale Dosis 0,0025 g, was 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht entspricht.

Versuch 79. Rana esculenta. Männchen. Gewicht 18 g.

1 h. 28 m. Injection in den Rückensack von 0,0025 g Alkaloid.
29 m. Krampfzuckungen in den hinteren Extremitäten.
32 m. Gelähmte Extremitäten. Bei mechanischer Reizung tritt Krampf ein.
4 h. — m. Zustand unverändert.
15 m. Reagirt nicht auf mechanische Reizung.
55 m. Respirationsstillstand. 24 Herzcontractionen pro Minute.
7 h. — m. Herzstillstand. Keine Reaction auf elektrische Reizung des Rückenmarks oder des Nerv. ischiadicus.

Letale Dosis 0,0025 g, entsprechend 0,1388 g pro Kilogramm Körpergewicht.

Von den Zersetzungsproducten des Septentrionalins behält, den obigen Versuchen nach, die in Aether lösliche Substanz die Giftwirkung des Mutteralkaloides in qualitativer Beziehung unverändert bei, wogegen die Intensität derselben verringert ist. Das andere, in Aether schwer lösliche Alkaloid unterscheidet sich in seiner Wirkungsart wesentlich von dem Septentrionalin durch ein ausgeprägtes Reizungsstadium, das sich in theils vor der Lähmung, theils während derselben auftretenden Krampfanfällen äussert. Während die Intoxication mit dem vorhergehenden Tochteralkaloid von vorübergehender Natur war, hatte das letztere einen tödtlichen Ausgang zur Folge. Das zweite Tochteralkaloid muss also ohne Frage als das giftigere angesehen werden.

C. Cynoctonin.

1. Allgemeine Wirkungen auf kaltblütige Thiere.

Versuch 80. Rana temporaria. Männchen. Gewicht 39 g.

4 h. 40 m. Injection in den Rückensack von 0,0001 g Cynoctonin[1]). Keine Wirkung.

50 m. Injection in den Rückensack von 0,0001 g Cynoctonin. Keine Wirkung.

5 h. 20 m. Injection in den Rückensack von 0,0001 g Cynoctonin. Keine Wirkung.

40 m. Injection in den Rückensack von 0,0001 g Cynoctonin. Keine Wirkung.

50 m. Injection in den Rückensack von 0,0001 g Cynoctonin. Macht lebhafte Sprünge.

Obgleich keine Motilitätsstörungen vorliegen, behält der Frosch während einiger Augenblicke jede unnatürliche Stellung bei, die man ihm giebt[2]).

5 h. 53 m. Krampfhafte Zuckungen treten im Rumpf und in den Extremitäten auf.

54 m. In Rückenlage gebracht wird diese beibehalten.

55 m. Brechkrampf. Reagirt lebhaft auf mechanische Reizung.

6 h. — m. Tonischer Krampf; die Hinterbeine an den Körper gezogen, die Vorderbeine auseinandergesperrt. 64 Herzcontractionen pro Minute.

10 m. Der Krampf fährt fort, dann und wann durch klonische Zuckungen unterbrochen. 54 Herzcontractionen pro Minute.

7 h. — m. Zustand unverändert.

Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0128 g.

Versuch 81. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 50 g.

3 h. 25 m. Injection in den Rückensack von 0,001 g Cynoctonin. Macht Sprünge und zeigt sich unruhig. Hypnotische Prädisposition vorherrschend.

40 m. Krampfhafte Zuckungen treten im Rumpf und in den Extremitäten auf.

43 m. Liegt unbeweglich in tonischem Krampf in Rückenlage mit krampfhaft gekrümmten Hinterbeinen und bogenartig ausgesperrten Vorderbeinen. Klonische Zuckungen treten mitunter, sowie auch bei mechanischen oder elektrischen Reizungen auf. Dyspnöe. 56 Herzcontractionen pro Minute. Keine Veränderung der Pupille.

4 h. — m. 44 Herzcontractionen pro Minute. Zustand unverändert.

20 m. 48 „ „ „ „ „

30 m. 42 „ „ „ „ „

40 m. 44 „ „ „ „ „

5 h. — m. 50 „ „ „

20 m. 50 Herzcontractionen pro Minute. Keine Veränderung in der Grösse der Pupille.

40 m. 52 Herzcontractionen pro Minute.

6 h. — m. 48 Herzcontractionen pro Minute. Der Krampf fängt an abzunehmen, aber die Reflexreizbarkeit bleibt gesteigert. Willkürliche Bewegungen, wie z. B. Versuche, sich aus der Rückenlage zu wenden, werden ausgeführt. Keine Lähmung zu beobachten.

---

[1]) Bei dieser und allen folgenden Injectionen wird eine neubereitete, neutrale, filtrirte Lösung des Alkaloids in destillirtem Wasser unter Zusatz von Chlorwasserstoffsäure angewandt.

[2]) Durch Controllproben mit anderen, theils vergifteten, theils normalen Fröschen scheint mir bewiesen, dass das Cynoctonin im Stadium seiner die Sensibilität lähmenden Einwirkung das Hervorbringen eines hypnotischen Zustandes begünstigt. Man vergleiche Schrader's Angaben in seinem Werke: Ueber das Hemmungscentrum des Froschherzens und sein Verhalten in Hypnose und Shock. Strassburg 1886.

7 h. — m. 48 Herzcontractionen pro Minute. Auf den Rücken gelegt, wendet sich der Frosch mit Leichtigkeit um. Einzelne Zuckungen treten dann und wann ein.
Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,02 g.

Versuch 82. Rana temporaria. Männchen. Gewicht 35 g.
6. VI. 6 h. 55 m. Injection von 0,003 g Cynoctonin.
56 m. Macht hohe Sprünge.
7 h. — m. Fällt nach einem Sprung auf den Rücken und bleibt mit gekrümmten und an den Körper gezogenen Hinterbeinen liegen. Spontan oder bei Reizung strecken sich beide Beine aus und bekommen Starrkrampf.
7 h. 35 m. Der Krampf hört auf und der Frosch liegt völlig gelähmt. Bei elektrischer Reizung über den Rücken tritt kein Starrkrampf, sondern nur Zucken ein.
40 m. Reagirt auf elektrische Reizung des Nerv. ischiadicus.
7. VI. 12 h. 10 m. Reagirt nicht auf elektrische Reizung. Tod des Thieres.
Letale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0857 g.

Versuch 83. Bandwürmer und Ascariden von einem Hunde werden in eine 1%ige Lösung von Cynoctonin gelegt, die auf + 38° C. gehalten wird.
8 h. 30 m. Die Würmer bewegen sich nach wie vor ohne Beschwerden.

Die Intoxicationssymptome bei Fröschen bestehen in Unruhe, Nausea, hypnotischer Prädisposition, Krämpfen, Zuckungen im Rumpf und in den Extremitäten, in erhöhter Reflexreizbarkeit und anhaltendem tonischen Krampf, welcher dann und wann durch Starrkrampf oder klonischen Zuckungen, Dyspnöe und Bradycardia unterbrochen wird. Erst bei hochgradiger Intoxication folgt dem Krampf die Lähmung. Auf Eingeweidewürmer übt das Cynoctonin keine Wirkung aus.

2. Allgemeine Wirkungen auf warmblütige Thiere.

Versuch 84. Katze. Gewicht 4000 g.
15. VIII. 10 h. 40 m. Erhält per os in Lösung 0,05 g Cynoctonin.
12 h. 12 m. Keine Wirkung. Erhält von Neuem 0,10 g Cynoctonin.
1 h. 10 m. Keine Wirkung.
16. VIII. 10 h. — m. Fortdauernd völlig normal.

Versuch 85. Katze. Gewicht 2600 g.
4 h. 25 m. Subcutane Injection von 0,01 g Cynoctonin.
26 m. Leckt die Injectionsstelle.
55 m. Subcutane Injection von 0,02 g Cynoctonin. Keine Wirkung.
5 h. 15 m. „ „ „ 0,03 g „ „ „
35 m. „ „ „ 0,015 g „ „ „
6 h. — m. Zeigt sich unruhig. Schaumiges Erbrechen. Pupillen etwas erweitert. Kein Krampf.
7 h. — m. Zustand normal.
Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0288 g.

Versuch 86. Hahn. Gewicht 1650 g.
6. VI. 12 h. 18 m. Subcutane Injection von 0,01 g Cynoctonin. Keine Wirkung.
1 h. 8 m. Subcutane Injection von 0,02 g Cynoctonin. Sitzt ganz still. Scheint sich übel zu befinden.
1 h. 33 m. Subcutane Injection von 0,015 g Cynoctonin. Sitzt mit geschlossenen Augen und rührt sich nicht von der Stelle. Oeffnet und schliesst oft den Schnabel. Pupillen unverändert.
7. VI. 12 h. 10 m. Ist völlig hergestellt. Frisst und ist munter.
26 m. Subcutane Injection von 0,006 g Cynoctonin.

7. VI. 12 h. 32 m. Krampfzuckungen in den Beinen. Legt sich nieder.
35 m. Allgemeiner tonischer und klonischer Krampf. Kann nicht auf den Beinen stehen. Dyspnöe. Pupillen normal.
1 h. 18 m. Liegt ruhig ohne Krampf.
35 m. Beinahe völlig hergestellt. Geht unbehindert.
Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0364 g.

Mit Rücksicht auf diesen und den nächstfolgenden Versuch (87) charakterisirt sich das Intoxicationsbild des Cynoctonins durch Unruhe, Erbrechen, Pupillenerweiterung (ausser beim Hahn), heftige und dicht auf einander folgende Anfälle, von klonischem und tonischem Krampf, zwischen denen willkürliche Bewegungen vorkommen; der Krampf hat keine Lähmung zur Folge; Respirationsstillstand, Bradycardie. Das Alkaloid ist ebenso wie das Septentrionalin bei Eingebung per os unwirksam.

3. Einwirkung auf die Respiration.

Respirationsstillstand tritt auch bei hochgradiger Intoxication mit diesem Alkaloid ein, wird aber nicht durch Lähmung, sondern durch Krampf in den Respirationsmuskeln bedingt. Während der Anfälle von tonischem Krampf hört nämlich die Respiration auf und muss auf künstlichem Wege aufrecht erhalten werden, wenn das Thier nicht verenden soll. Nachdem der Krampf gewichen ist, beginnt in letzterem Fall das Athemholen von Neuem.

4. Wirkung auf die Circulation.

a) Blutdruckbestimmung.

Versuch 87. Katze. Gewicht 2 600 g. Tracheotomie. Carotis dextr. in Verbindung mit Manometer; Einführung einer Injectionskanüle in die Ven. jugul. ext. sin. Keine Curarisation.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 18 m.	140—160	240	96 Respirationen pro Minute.
19 m.	140—150		
20 m.	150		
21 m.	150		
22 m.	150—160	240	104 Respirationen pro Minute.
23 m.	116—130	240	Injection von 0,017 g Cynoctonin.
24 m.	130—140	216	
25 m.	140—160	212	108 Respirationen pro Minute.
26 m.	150—160		
27 m.	160—170		
28 m.	160—165		
29 m.	150—160	194	80 Respirationen pro Minute.
30 m.	150		
31 m.	150		
32 m.	150		
33 m.	120—130	198	80 Respirationen pro Minute. Injection von 0,017 g Cynoctonin.
34 m.	124—140		
35 m.	130—150		
36 m.	150—160		
37 m.	160		
38 m.	150—160		

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 39 m.	150		
40 m.	150		
41 m.	140—160	196	88 Respirationen pro Minute.
42 m.	60—100		Injection von 0,034 g Cynoctonin.
43 m.	10—20	80	Klonischer Krampf in den Extremitäten.
44 m.	0—15		Das ganze Thier wird von heftigen Convulsionen geschüttelt. Dyspnöe.
45 m.	0—15		Einführung künstlicher Respiration. Tonischer Krampf.
46 m.	5—15	60	Colossale Pupillenerweiterung.
47 m.	15—20		Convulsionen.
48 m.	20—25		Spontane Respiration. Zwischen den Krampfanfällen Ausführung willkürlicher Bewegungen.
49 m.	25—30	88	
50 m.	30—35		
51 m.	20—35		
52 m.	25—35		
53 m.	20—30		
54 m.	20—30		
55 m.	20—30	80	
56 m.	20—35		Fortdauernd Dyspnöe und dicht auf einander folgende Anfälle von klonischen Krämpfen.
57 m.	30—40	72	
58 m.	25—30		
59 m.	25—30		
1 h. — m.	30—35	76	
1 m.	40—50		
2 m.	50—70		
3 m.	50—70		
4 m.	60		
5 m.	70—80		
6 m.	80—90		
7 m.	90		
8 m.	90		
9 m.	50—70	112	Puls unregelmässig.
10 m.	50—80		
11 m.	60—80	88	Krampfanfälle an Frequenz und Intensität abnehmend; zwischen denselben Ausführung kräftiger Bewegungen. Keine Lähmungssymptome.
12 m.	80		
13 m.	70—80		Pupillen ad maximum erweitert.
14 m.	40—65	72	Der Versuch wird abgebrochen.
17 m.			Die Katze liegt auf der Seite mit ausgestreckten steifen Beinen. Leckt sich das Maul.
20 m.			Brechkrampf.
24 m.			Erbrechen.
30 m.			Brechkrampf.
35 m.			Trismus.
37 m.			Nimmt Bauchlage ein und sieht sich um. Die Pupillen fortdauernd bedeutend erweitert.
47 m.			Die Vorderbeine steif und ausgestreckt. Das Thier ändert seinen Platz, wobei die Hinterbeine den Körper vorwärts schieben.
3 h. — m.			Kein Krampf; keine Lähmungssymptome; die Bewegungen jedoch träge.
5 h. — m.			Erholung beginnt sich einzustellen.

Während des Convalescenzstadiums wird die Carotis geöffnet und die Katze verblutet, worauf die Brustaorta unterbunden und eine Kanüle unterhalb der Ligatur eingeführt wird. Nach Anschneidung der Vena cava inf. wird das Gefässsystem mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült und die Magendarmschleimhaut abgekratzt. Mit der so gesammelten schleimigen Masse, sowie der Leber, dem Blut und Urin werden pharmakologische Versuche angestellt, um das Gift nachzuweisen und dadurch seine Eliminationswege zu constatiren.

Hierbei wurde nichts von dem Alkaloid in der Leber und in der Magendarmschleimhaut wiedergefunden; dagegen aber wurde, ebenso wie bei den vorhergehenden Alkaloiden, eine reichliche Menge im Urin angetroffen und konnte auch im Blute nachgewiesen werden.

Bei der Section wurden subpleurale Ekchymosen, im Uebrigen aber nichts Abnormes beobachtet.

Toxische Dosis pro Kilogramm Körpergewicht 0,0261 g.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass sowohl der Blutdruck wie die Pulsfrequenz bei intravenöser Injection von Cynoctonin schnell sinken. Der erstere steigt jedoch bei geringgradiger Intoxication schnell wieder zur ursprünglichen Höhe, nachdem aber eine grössere Menge Gift in die Blutbahn eingeführt ist, geht das Steigen langsam vor sich und erreichte in dem vorliegenden Fall nicht seine ursprüngliche Höhe.

b) Durchströmungsversuch mit einem isolirten Froschherzen am Williams'schen Apparate.

Versuch 88. Die Anordnung stimmt in allem mit derjenigen überein, die bei der Untersuchung der vorgehenden Alkaloide angewandt wurde.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
6 h. 35 m.	41	5	Normale Blutmischung, 40 ccm.
36 m.	42	5,5	
37 m.	41	5,5	
38 m.	41	5	0,0075 g Cynoctonin. Conc. 0,0075 : 40,0.
39 m.	41	5,5	
40 m.	42	5,5	
41 m.	42	5	
42 m.	42	5	
43 m.	42	5	
44 m.	42	5	
45 m.	42	5	
46 m.	41	4,5	Noch 0,0075 g Cynoctonin. Conc. jetzt 0,0015 : 40,0.
47 m.	38	4	
48 m.	23	3	Unregelmässige Herzthätigkeit, verlängerte Diastole.
49 m.	22	3	
50 m.	18	3	
51 m.	17	2,5	Schwache Herzcontractionen.
52 m.	16	2,5	
53 m.	13	2,5	
54 m.	12	2,5	Hochgradige und langwierige Diastole.
55 m.	17	2,5	
56 m.	17	3	
57 m.	16	2,5	
58 m.	18	2,5	
59 m.	14	3	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
7 h. — m.	12	3	
1 m.	11	2,5	
2 m.	11	3	
3 m.	12	3	
4 m.	10	2,5	Noch 0,01 g Cynoctonin. Conc. jetzt 0,05 : 40,0.
5 m.	7	2	Peristaltische Contractionen.
6 m.	11	2,5	
7 m.	12	2,5	
8 m.	12	2,5	
9 m.	7	2	Noch 0,025 g Cynoctonin. Conc. jetzt 0,05 : 40,0.
10 m.	5	1	Die Herzspitze und Vorkammer nehmen
11 m.	9	1	nicht an den Contractionen theil.
12 m.	3	0,2	Fortdauernd nur partielle Kammer-
13 m.	3	0,5	contractionen.
14 m.	2	0	
15 m.	0	0	
16 m.	7	1,2	Normale Blutmischung.
17 m.	12	2,5	
18 m.	24	3	

Dieser Versuch zeigt, dass das Cynoctonin keinen besonders grossen Einfluss auf die Thätigkeit des isolirten Froschherzens ausübt. Bei so bedeutender Concentration wie 0,0075 : 40,0 hat unser Gift noch kaum eine Wirkung zur Folge; bei stärkerer Concentration nehmen die Contractionen sowohl an Zahl wie an Kraft ab, und bei einem Gehalt von 0,05 : 40,0 hört die Herzthätigkeit innerhalb kurzer Zeit auf. Wenn jetzt jedoch eine giftfreie Blutmischung das Organ durchströmen darf, fängt die Herzthätigkeit rasch von Neuem wieder an.

c) Versuch an Fröschen mit freigelegtem Herzen.

Versuch 89. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 26 g.

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 30 m.	58	
31 m.	58	
33 m.	56	Injection von 0,002 g Cynoctonin.
34 m.	51	Zuckungen in den Hinterbeinen.
36 m.	48	
40 m.	45	
42 m.	42	
45 m.	38	
48 m.	38	Heftiger Krampf.
51 m.	38	Respirationsstillstand.

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 57 m.	37	Krampf in den Extremitäten.
1 h. — m.	37	
5 m.	35	
10 m.	34	Der Krampf währt fort.
16 m.	34	
25 m.	34	
29 m.	34	
34 m.	32	
43 m.	32	
53 m.	30	Injection von 0,002 g Cynoctonin.
57 m.	28	Heftiger Krampf.
2 h. 3 m.	30	Parese in den Hinterbeinen.
4 h. 3 m.	32	
20 m.	36	
38 m.	34	
48 m.	30	
55 m.	26	
5 h. 3 m.	17	Peristaltische Contractionen.
15 m.	15	" "
55 m.	13	" "
6 h. 22 m.	15	" "
23 m.	13	" "
24 m.	12	" "
25 m.	12	" "
26 m.	12	Peristaltische Contractionen. Eintröpfelung in den Herzsack von 3 Tropfen Atropinlösung (1 ccm = 0,0005 g).
27 m.	32	Kräftige Contractionen.
28 m.	32	" "
34 m.	32	" "

Versuch 90. Rana temporaria. Männchen. Gewicht 29 g.

T.	P.	Bemerkungen.
1 h. 12 m.	62	
13 m.	62	
14 m.	62	Injection von 0,005 g Cynoctonin.
17 m.	56	Krampf in den Extremitäten.
20 m.	54	
23 m.	52	
25 m.	44	Respirationsstillstand.
28 m.	42	
30 m.	40	
35 m.	36	
40 m.	36	
41 m.	36	Injection von 0,0025 g Cynoctonin.
42 m.	30	
47 m.	24	Krampf.
52 m.	24	
58 m.	24	
2 h. 1 m.	24	
4 h. 5 m.	28	
6 m.	28	Injection von 0,0025 g Cynoctonin.
8 m.	16	Peristaltik.

T.	P.	Bemerkungen.
4 h. 10 m.	14	Krampf.
25 m.	16	
40 m.	18	
50 m.	16	
55 m.	14	
5 h. 5 m.	14	
15 m.	14	
55 m.		Keine Kammer-, nur Vorkammercontractionen.
6 h. 24 m.		Einzelne Vorkammercontractionen. Eintröpfelung von 3 Tropfen Atropinlösung (1 ccm = 0,0005 g).
27 m.	22	Kräftige und regelmässige Contractionen.

Auch diese Versuche legen klar, wie unbedeutend die Wirkung des Cynoctonins auf das Herz ist, indem dasselbe mehrere Stunden arbeitet, nachdem die Respiration aufgehört hat. Wenn das Herz schliesslich nach einem langen Stadium peristaltischer Contractionen seine Arbeit auf einige schwache Vorkammercontractionen beschränkt hat, treten bei Eintröpfelung von verdünntem Atropin in den Herzbeutelsack von Neuem kräftige Contractionen ein. Es handelt sich bei der Wirkung unseres Giftes also weder um eine Muskellähmung, noch um eine Lähmung der sogen. motorischen Ganglien.

d) Durchströmungsversuche an überlebenden Organen von warmblütigen Thieren.

Versuch 91. Hierzu wurden, wie vorher, die Nieren eines neugeschlachteten Ochsen angewandt; Apparat und Anordnung waren gleichfalls dieselben. T = Zeit, Q = Volumen des während 1 Minute durchgeflossenen Blutes.

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 4 m.	40	Normales Blut.
5 m.	40	
6 m.	40	
7 m.	45	
8 m.	55	
9 m.	50	
10 m.	55	
11 m.	50	
12 m.	40	
13 m.	40	
14 m.	35	
15 m.	35	0,006 g Cyn. auf 100 ccm Blut. Conc. also 1 : 16 666.
16 m.	22	Normales Blut.
17 m.	24	
18 m.	24	
19 m.	30	
20 m.	40	

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 21 m.	28	
22 m.	30	
23 m.	36	
24 m.	24	
25 m.	30	
26 m.	25	
27 m.	25	
28 m.	20	
29 m.	30	0,006 g Cyn. auf 100 ccm Blut. Conc. also 1 : 16 666.
30 m.	26	
31 m.	24	Normales Blut.
32 m.	12	
33 m.	28	
34 m.	20	
35 m.	16	
36 m.	18	
37 m.	16	
38 m.	18	
39 m.	18	
40 m.	18	
41 m.	18	
42 m.	18	0,01 g Cyn. auf 100 ccm Blut. Conc. also 1 : 10 000.
43 m.	19	Normales Blut.
44 m.	20	
45 m.	15	
46 m.	15	
47 m.	15	
48 m.	17	0,01 g Cyn. auf 100 ccm Blut. Conc. also 1 : 10 000.
49 m.	18	
50 m.	16	Normales Blut.
51 m.	14	
52 m.	12	
53 m.	14	
54 m.	14	
55 m.	12	
56 m.	12	
57 m.	12	
58 m.	12	
59 m.	12	
4 h. — m.	12	
1 m.	14	0,05 g Cyn. auf 100 ccm Blut. Conc. also 1 : 2000.
2 m.	20	
3 m.	14	Normales Blut.
4 m.	17	
5 m.	15	
6 m.	14	
7 m.	10	
8 m.	10	
9 m.	10	
10 m.	10	

T.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 11 m.	14	0,05 g Cyn. auf 100 ccm Blut. Conc. also 1 : 2000.
12 m.	16	
13 m.	15	Normales Blut.
14 m.	14	
15 m.	11	
16 m.	11	
17 m.	10	
18 m.	10	
19 m.	10	
20 m.	10	
21 m.	10	
22 m.	10	Der Versuch wird abgebrochen.

Versuch 92. Wird gleich dem vorhergehenden ausgeführt. Der Harnleiter wird behufs Aufsammlung von während des Versuches abgesondertem Urin mit einer Kanüle versehen.

T.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 37 m.	65	Normales Blut.
38 m.	75	
39 m.	75	
40 m.	85	
41 m.	80	
42 m.	80	
43 m.	80	
44 m.	80	
45 m.	80	
46 m.	80	0,004 g Cyn. auf 100 ccm Blut. Conc. also 1 : 2500.
47 m.	50	Normales Blut.
48 m.	70	
49 m.	85	
50 m.	85	
51 m.	90	
52 m.	75	
53 m.	70	
54 m.	75	
55 m.	70	
56 m.	90	0,004 g Cyn. auf 100 ccm Blut. Conc. also 1 : 2500.
57 m.	85	
58 m.	95	Normales Blut.
59 m.	80	
5 h. — m.	75	
1 m.	75	
2 m.	65	
3 m.	65	
4 m.	60	
5 m.	65	
6 m.	65	0,05 g Cyn. auf 100 ccm Blut. Conc. also 1 : 2000.

T.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 7 m.	85	Normales Blut.
8 m.	65	
9 m.	60	
10 m.	60	
11 m.	65	
12 m.	50	
13 m.	50	
14 m.	55	
15 m.	55	
16 m.	60	0,05 g Cyn. auf 100 ccm Blut. Conc. also 1 : 2000.
17 m.	75	Normales Blut.
18 m.	70	
19 m.	60	
20 m.	55	
21 m.	65	
22 m.	60	
23 m.	50	
24 m.	50	
25 m.	60	0,05 g Cyn. auf 100 ccm Blut. Conc. also 1 : 2000.
26 m.	55	
27 m.	70	Normales Blut.
28 m.	54	
29 m.	56	
30 m.	50	
31 m.	40	
32 m.	46	
33 m.	49	
34 m.	40	
35 m.	40	
36 m.	40	
37 m.	40	Der Versuch wird abgebrochen.

Die Menge des beim Versuch aus der Harnröhre tröpfelnden Urines betrug 2,8 ccm. Derselbe war hellgelb, nicht völlig klar und gab Reaction auf Eiweiss, war aber giftfrei. Er dürfte wohl schon vor dem Versuch abgesondert gewesen sein und wurde nur während des Versuches mechanisch ausgepresst.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass bei Einleitung von vergiftetem Blut in die Nierengefässe das in der Zeiteinheit aus den Nierenvenen fliessende Blut erst vermehrt und dann verringert wird. Die maximale Vermehrung, welche während der Einführungszeit des Giftblutes oder unmittelbar darauf eintritt, beläuft sich auf über 60 % in der Minute (Versuch 91), während die grösste Verringerung (Versuch 91) einer Abnahme von 40 % der in der Minute unmittelbar vor der Einleitung des Giftblutes ausfliessenden Blutmenge entspricht. Nach allem, was ich sonst über das Cynoctonin festgestellt habe, möchte ich mich dahin aussprechen, dass diese Aenderung des Gefässkalibers keine muskuläre ist, sondern durch Reizung resp. Lähmung der nervösen Elemente der Gefässwandungen zu Stande kommt.

5. Wirkung auf das neuromuskuläre System.

a) Wirkung auf die sensiblen Nerven.

Versuch 93. Anordnung wie bei der Untersuchung der vorhergehenden Alkaloide. Mittelgrosser, nicht decapitirter Frosch.

T.	Rechtes Bein	Linkes Bein	Bemerkungen.
	Reflex tritt ein nach:		
12 h. 50 m.	2 Metronomschlägen	2 Metronomschlägen	
51 m.	2 „	2 „	
55 m.	2 „	2 „	Injection in das linke Bein von 0,002 g Cynoctonin.
58 m.	2 „	14 „	
59 m.	4 „	30 „	
1 h. — m.	11 „	100 „	Kein Reflex. Der Frosch wird decapitirt.
2 m.	10 „	100 „	Kein Reflex. Der Frosch wird decapitirt.
3 m.			Beide Hinterbeine reagiren noch auf elektrische Reizung über dem Rückgrat.

Versuch 94. Unterbindung der A. und V. iliac. dextr. an einem mittelgrossen, nicht decapitirten Frosche.

T.	Rechtes Bein	Linkes Bein	Bemerkungen.
	Reflex tritt ein nach:		
1 h. 45 m.	2 Metronomschlägen	2 Metronomschlägen	
46 m.	2 „	3 „	
48 m.	2 „	3 „	Injection in das linke Bein von 0,002 g Cynoctonin.
53 m.	2 „	8 „	
56 m.	3 „	26 „	
57 m.	3 „	57 „	
58 m.	3 „	100 „	Kein Reflex.
2 h. — m.	3 „	100 „	Kein Reflex.
4 m.			Nachdem der Frosch herabgenommen und vom Aufhängebande befreit worden war, macht er hohe Sprünge u. fällt schliesslich auf den Rücken und bleibt in dieser Lage mit in tonischem Krampf ausgestreckten vorderen und zusammengezogenen hinteren Extremitäten liegen.

Diese beiden Versuche zeigen, dass das Cynoctonin die Erregbarkeit der peripheren Enden der sensiblen Nerven aufzuheben im Stande ist, wenigstens was den Reiz verdünnter Säure anlangt.

b) Einwirkung auf das centrale Nervensystem und die motorischen Nerven.

Versuch 95. Rana temporaria. Männchen. Gewicht 37 g. Rechtsseitige Unterbindung der A. und V. iliac.

7 h. — m. Injection in den Rückenlymphsack von 0,002 g Cynoctonin.
1 m. Macht lebhafte Sprünge.
10 m. Hüpft und fällt auf den Rücken und bleibt so liegen mit krampfhaft gekrümmten und an den Körper gezogenen hinteren Extremitäten. Spontan oder bei elektrischer Reizung über den Rückgrat strecken sich beide Beine und bekommen tetanischen, bald vorübergehenden Krampf.
37 m. Der Krampf fängt an abzunehmen; das linke Hinterbein ist paretisch; das rechte führt kräftige Bewegungen aus. Bei elektrischer Reizung über dem Rückgrat tritt kein Starrkrampf ein, aber Zuckungen werden in beiden Hinterbeinen hervorgerufen, und dieselben sind von grösserem Umfang in dem rechten Beine als in dem linken.

Versuch 96. Rana temporaria. Weibchen. Gewicht 42 g.

5 h. 25 m. Injection in den Rückensack von 0,01 g Cynoctonin.
26 m. Macht lebhafte Sprünge und ist sehr unruhig.
27 m. Zuckungen in den Extremitäten und den Rumpf-, Genick- und Kinnbackenmuskeln. Zieht die Rückenlage vor.
29 m. Tonischer Krampf; liegt mit gekrümmten, an den Körper gezogenen Hinterbeinen und bogenartig ausgebreiteten Vorderbeinen. Für sowohl mechanische wie chemische und elektrische Reizung ist die Reflexreizbarkeit gesteigert. Bei einseitiger Durchschneidung des Nerv. ischiadicus hört sofort der Krampf in dem entsprechenden Bein auf und dasselbe Verhältniss tritt in dem anderen Bein ein, wenn das Rückenmark unterhalb der Medulla oblongata durchschnitten wird.

Versuch 97.

5 h. 50 m. Der Nerv. ischiadicus nebst Musc. gastrocnem. eines Frosches werden in Zusammenhang miteinander frei präparirt und in eine 0,01%ige neutrale Cynoctonin-Kochsalzlösung gelegt.
7 h. 30 m. Der Muskel reagirt auf directe, aber nicht auf indirecte elektrische Reizung.

Versuch 98.

4 h. 20 m. Von einem mit dem vorhergehenden übereinstimmenden Präparat wird der Nerv in eine 0,01%ige Cynoctonin-Kochsalzlösung, sowie der Muskel in eine nur physiologische Kochsalzlösung gelegt.
5 h. 45 m. Der Muskel reagirt selbst auf schwache elektrische Nervenreizung.

c) Wirkung auf isolirte Muskeln.

Versuch 99.

5 h. 50 m. Von zwei an einem Frosche frei präparirten Muscul. gastrocnem. wird der eine in eine 0,03%ige Cynoctonin-Kochsalzlösung und der andere in eine physiologische Kochsalzlösung gelegt.
7 h. 30 m. Beide Muskeln reagiren in unverändertem Grade auf elektrische Reizung.

Als Zusammenfassung der Resultate aus den vorgehenden Versuchen in Bezug auf die Einwirkung des Cynoctonins auf das neuromuskuläre System kann man sagen, dass das Alkaloid erst eine vorübergehende Lähmung der sensiblen Nervenenden und darauf einen lang anhaltenden centralen Reizungszustand hervorruft, während dessen die Reflexreizbarkeit gesteigert ist und

Anfälle von tonischem und klonischem Krampf wechselweise auftreten. Die nur bei Fröschen nach dem Reizungsstadium bei hochgradiger Vergiftung beobachtete Paralyse beruht auf peripherer Lähmung der motorischen Nervenenden.

6. Wirkung auf die Pupille.

Bei der Intoxication von Fröschen kommt keine Veränderung der Grösse der Pupillen vor; dasselbe ist der Fall beim Hahn. Bei Katzen dagegen tritt bei intravenöser Injection eine höchst bedeutende Pupillenerweiterung ein. Eine directe Eintröpfelung in die Augen hat keine Wirkung zur Folge; es handelt sich also um eine Mydriasis centralis.

7. Einwirkung auf das Blut.

In 5 %iger Mischung von defibrirtem Hundeblut und physiologischer Kochsalzlösung, welcher eine neutrale Cynoctonin-Kochsalzlösung beigemischt worden ist, setzen sich die Blutkörperchen ab, ohne eine Veränderung zu erleiden, so dass die darüberstehende Flüssigkeit farblos bleibt. Eine lösende Einwirkung auf rothe Blutkörperchen ist also nicht vorhanden.

Bei Mischung mit undefibrinirtem Blut übte das Cynoctonin keine Wirkung auf die Coagulation aus.

8. Wirkung auf das Protoplasma.

Versuch 100. Weder auf die Cilienbewegung des Flimmerepithels des Froschschlundes noch auf die Protoplasmabewegung in der Haarbekleidung des Staubfadens der Tradescantia virginica und des Blattparenchyms der Vallisneria spiralis übte eine 0,01%ige neutrale Cynoctoninlösung im Laufe einiger Stunden irgend einen Einfluss aus. Cynoctonin ist also kein Protoplasmagift.

9. Sectionsbefund. Elimination.

Bei den geringzähligen, von mir an mit Cynoctonin vergifteten Thieren ausgeführten Sectionen habe ich stets Ekchymosen an den Lungen bemerkt, wogegen hochgradige Veränderungen an den übrigen Organen nicht beobachtet wurden.

Das Gift wird mit dem Urin abgesondert; es scheint die Absonderung dieses Alkaloids aus dem Blute nicht mit derselben Schnelligkeit vor sich zu gehen, wie dies bei dem Lappakonitin und besonders bei dem Septentrionalin der Fall ist. Bei dem Versuche 87 konnte noch nach 4 Stunden 18 Minuten nach der letzten Injection Cynoctonin im Blute nachgewiesen werden. In der Leber und im Darmsecret wurde es dagegen nicht wieder vorgefunden.

V. Zusammenfassung der Hauptresultate der Untersuchung im Ganzen.

Das Aconitum Lycoctonum L. muss in folgende zwei, sowohl in botanischer wie auch in chemischer und toxischer Beziehung geschiedene Arten eingetheilt werden:

A. Lycoctonum Willdenow; Syn. A. Lycoctonum luteum C. Bauhin, sowie wahrscheinlich auch A. ponticum (quartum) Dioscorid. Im mittleren und südlichen Europa. In allen Theilen kleiner als das nachfolgende. Das Rhizom fibrös, ohne tuberöse Bildung. Der Stengel dicht und rothbraun. Die Blätter glatt, die Auszahnungen kurz, nicht scharf gespitzt. Die Blumen kurzstielig und gelb; der Kelchhelm grade, nach vorn in einen schmalen, rinnenförmigen, stets abwärts gebogenen, verdickten und resistenten Schnabel ausgezogen.

Die unterirdischen Theile enthalten, nach den Untersuchungen Dragendorff's u. A., die amorphen Alkaloide Lycakonitin, $C_{44}H_{60}N_2O_{12}$ (Schmelzpunkt: 116,4° C., löslich in 16 Theilen Aether) und Myoctonin, $C_{40}H_{56}N_2O_{12}$ (Schmelzpunkt: 143,6° C., löslich in 80 Theilen Aether), welche beide keine Identitätsreaction besitzen, und die bei Erhitzung mit Alkali sich unter Bildung eines krystallinischen Alkaloides, Lycoctonin, $C_{24}H_{42}NO_7$, sowie einer stickstoffhaltigen Säure, Lycoctoninsäure, $C_{17}H_{18}N_2O_4$, etc. zersetzen. Die Säure krystallisirt in rhombischen Tafeln und giebt mit Eisenchlorid eine rothbraune Farbe. Sowohl das Lycakonitin wie das Myoctonin bilden mit Brom Dibromsubstitutionsproducte.

Beide Alkaloide stimmen in ihrer toxischen Wirkung vollständig überein, indem sie nach vorhergehendem Reizungsstadium, ohne die Sensibilität herabzusetzen, eine peripherische Lähmung der motorischen Nerven zur Folge haben, in welcher letzteren Wirkungsart sie aber quantitativ bedeutend hinter dem Septentrionalin zurückstehen. Keines dieser Alkaloide besitzt die hochgradige Krampfwirkung des Lappakonitins oder noch weniger die des Cynoctonins.

A. septentrionale Koelle. Im nördlichen Europa. Gröber und höher wachsend als das vorhergehende, indem es eine Höhe von 2 bis 2,5 m erreicht. Das Rhizom fleischig und knollenförmig angeschwollen. Der Stengel hohl und grün. Die Blätter dichthaarig; die Auszahnungen ausgezogen und scharfspitzig. Die Blumen langstielig, violett, hell schwefelgelb (f. lutescens) oder gesprenkelt (f. versicolor); der Kelchhelm gebogen, nach vorn in einen dünnen, abwärts gebogenen und im letzteren Stadium aufwärts gebogenen Zipfel auslaufend.

In den sowohl unter- wie oberirdischen Theilen dieses nordischen Sturmhutes kommen, obgleich viel reichlicher in den ersteren, ein leicht krystallisirbares, sowie zwei amorphe Alkaloide vor, bei deren Zersetzung mit Alkali kein krystallinisches Alkaloid und keine stickstoffhaltige Säure erzeugt wird. Für

sämmtliche drei Alkaloide existiren charakteristische Farbenreactionen, welche den obengenannten oder anderen Akonitalkaloiden nicht eigen sind.

1. Lappakonitin, $C_{34}H_{48}N_2O_8$, krystallisirt in recht grossen, wohl ausgebildeten, dem hexagonalen System zugehörigen Krystallen von bitterem, nicht scharfem Geschmack. Schmelzpunkt: 205,1° C. Sowohl das freie Alkaloid wie auch seine Salze sind rechtsdrehend. Das Alkaloid löst sich in 126 Theilen Alkohol, 330 Theilen Aether und 1472 Theilen Wasser. Die Lösungen besitzen rothviolette Fluorescenz. Mit Vanadinschwefelsäure giebt das Alkaloid erst eine gelbrothe und dann eine smaragdgrüne Farbe. Bromsubstitutionsproduct: Tribromlappakonitin.

Decompositionsproducte bei Erhitzung mit Alkali: ein in Aether leichtlösliches Alkaloid (Schmelzpunkt: 98° C.); ein in Aether schwerlösliches Alkaloid (Schmelzpunkt: 106° C.), sowie eine stickstofffreie, in langen haarfeinen Nadeln krystallisirende Säure, die mit Eisenchlorid eine blauviolette Farbe giebt und bei 114° C. schmilzt.

Das Lappakonitin ist in erster Reihe ein Krampfgift, das auch bei Eingebung per os, im Gegensatz zu den zwei anderen in Aconitum septentrionale vorkommenden Alkaloiden, eine kräftige Wirkung ausübt. Gleich dem Akonitin greift dieses Gift die höher stehenden Thiere verhältnissmässig heftiger an, als die niedriger stehenden Thierarten, wie z. B. Frösche. — Durch centrale Reizung werden sowohl bei warmblütigen Thieren, wie bei Fröschen heftige und dicht auf einander folgende Anfälle von klonischem Krampf hervorgerufen. Auch nachdem dieses Reizungsstadium angefangen hat einer in den hinteren Extremitäten zuerst auftretenden und allmählich fortschreitenden, peripheren, motorischen Lähmung zu weichen, stellen sich noch dann und wann heftige Convulsionen ein. Eine Herabsetzung der Hautsensibilität giebt sich bei Fröschen frühzeitig zu erkennen. Die Respiration hört in Folge von Lähmung der Respirationsmuskeln auf. Das Lappakonitin übt eine deprimirende Wirkung auf die Herzthätigkeit aus, indem die Contractionen an Stärke und Frequenz abnehmen; der Blutdruck sinkt gleichzeitig theils zufolge von herabgesetzter Herzthätigkeit und theils auf Grund von Gefässlähmung. Die Todesursache kann jedoch nur bei Fröschen wirklicher Herzparalyse zugeschrieben werden, während dieselbe bei warmblütigen Thieren auf dem Ausbleiben der Respiration beruht. Die Pupillen erweitern und verengern sich während der Krampfanfälle und sind während des Lähmungsstadiums durch Reizung des Pupillenerweiterungscentrums ad maximum erweitert. Auf die Muskeln, das Blut und die niedrigeren Organismen, wie Würmer und das Protoplasma, übt das Alkaloid keinen Einfluss aus. Das Gift wird recht schnell mit dem Urin eliminirt; 21 Minuten nach subcutaner Injection (Versuch 7) habe ich es im Urin nachweisen können, und in einem Fall (Versuch 11), bei dem das Gift intravenös injicirt worden war, fand ich nach Verlauf von 45 Minuten nicht eine Spur in demselben mehr vor.

Im Zusammenhange mit dem niedrigen Blutdruck findet man bei

der Section die Organe der Brusthöhle und des Bauches blutgefüllt. Die Magendarmschleimhaut ist gewöhnlich geröthet und in Fällen langwieriger Intoxication ödematös angeschwollen. Ekchymosen werden in verschiedenen Organen angetroffen.

Die toxische resp. tödtliche Dosis beträgt pro Kilogramm Körpergewicht für

Frösche: 0,0045—0,006 g resp. 0,008—0,016 g.
Hunde: 0,001 g (subcut. nach 25 Min.) resp. 0,0048 g (subcut. nach 29 Min.); 0,004 g (per os nach 12 Min.) resp. 0,0067 g (per os nach 26 Min.).
Katzen: 0,004 g (subcut. nach 7 Min.) resp. 0,016 g (subcut. nach 21 Min.); 0,0098 g (per os nach 27 Min.).
Hahn: 0,012 g (subcut. nach 11 Min.).

Die basischen Zersetzungsproducte des Lappakonitins, durch Erhitzung des Alkaloids mit Natronlauge erhalten, besitzen keine Giftwirkung.

2. Das Septentrionalin, $C_{31}H_{48}N_2O_9$, besteht aus einem weissen oder schwach ins Gelbe spielendem Pulver von bitterem Geschmack und nachfolgender local anästhetischer Wirkung. Schmelzpunkt: 128,9° C. Das Alkaloid und seine Salze sind rechtsdrehend. Das erstere löst sich in 1,7 Theilen Alkohol, 2,1 Theilen Aether, sowie in 58 Theilen Wasser; die Lösungen fluoresciren nicht. In neubereiteter Furfurolschwefelsäure löst sich das Septentrionalin mit kirschrother Farbe. Die Salpetersäureverbindung, durch Fällung der Aetherlösung des Alkaloides mit concentrirter Säure erhalten, bildet ein schneeweisses, lockeres, hygroskopisches Pulver. Bei Substitution mit Brom erhält man Tribromseptentrionalin.

Decompositionsproducte bei Erhitzung mit Natronlauge: ein in Aether leicht lösliches, amorphes Alkaloid (Schmelzpunkt: 88° C.), ein in Aether schwer lösliches Alkaloid (Schmelzpunkt: 105° C.), sowie eine stickstofffreie, in langen, haarfeinen Nadeln krystallisirende Säure, welche mit Eisenchlorid eine blauviolette Farbe annimmt, bei 75° zu sublimiren anfängt und bei 114° C. schmilzt. Die Säure gleicht in allem der bei der Decomposition von Lappakonitin erhaltenen Säure.

Bei Eingebung per os ruft das Septentrionalin keine allgemeine Giftwirkung hervor. Nach sucutaner und intravenöser Injection folgen vermehrter Speichelfluss, sowie manchmal Brechbewegungen, aber niemals Erbrechen. Das Septentrionalin lähmt die sensiblen Nervenenden und kann aus diesem Grunde für die Erreichung einer localen oder allgemeinen Anästhesie angewandt werden. Nach der sensiblen Lähmung folgt unmittelbar oder nach vorhergegangenem kurzem Reizungsstadium eine motorische periphere Lähmung, während welcher das Thier völlig unbeweglich liegt und, wenn die Dosis ausreichend war, reactionslos für vivisectorische Eingriffe ist. Für diese lähmende Einwirkung des Septentrionalins sind Frösche in noch höherem Grade empfindlich als warmblütige Thiere. Nachdem die Extremitäten gelähmt sind und die Paralyse sich auf die Respirationsmuskeln ausgedehnt hat, tritt unter noch fortdauernder Herz-

thätigkeit Respirationsstillstand ein. Das Herz ist also stets das Ultimum moriens. Wird hierbei künstliche Respiration eingeführt, so wird das Versuchsthier am Leben erhalten und ist zufolge der schnellen Elimination des Giftes bald wieder hergestellt, ohne dass es sich später gezeigt hat, dass die Intoxication das allgemeine Wohlbefinden des Thieres irgendwie beeinflusst. Bei Anwendung der Minimumquantität Septentrionalin, welche für „Curarisation“ erforderlich ist, sinkt der Blutdruck ganz vorübergehend sofort nach intravenöser Injection zufolge peripherischer Gefässlähmung, während die Herzthätigkeit beinahe vollständig unbeeinflusst fortfährt, oder während das Arbeitsvermögen des Herzmuskels, wie Williams'sche Durchströmungsversuche zeigen, recht bedeutend gesteigert wird. Wird eine bereits hochgradige Intoxication durch dicht auf einander folgende Injectionen aufrecht erhalten, so nimmt die Pulsfrequenz bedeutend ab, während gleichzeitig die Herzcontractionen bis zuletzt mit unverringerter Kraft fortfahren; der schliesslich unvermeidlichen Paralyse geht eine intermittente und peristaltische Herzthätigkeit voraus. Bei Fröschen fängt gewöhnlich die Herzthätigkeit nach einiger Zeit und sofort nach Eintröpfelung von Atropin in den Pericardialsack von Neuem wieder an.

Die Darmperistaltik wird aufgehoben und während des Höhenpunktes der Intoxication zeigen sich die Darmgefässe erweitert und blutgefüllt. Auf die Pupillen übt das Alkaloid nur geringen Einfluss aus; mitunter habe ich bei Fröschen eine geringgradige Contraction, sowie bei warmblütigen Thieren erst nach vorausgegangener unbedeutender Erweiterung eine Contraction der Pupillen bemerkt. Die Muskelsubstanz, niedrigere Thiere (wie Würmer, Schnecken) und das Protoplasma werden nicht beeinflusst. Das Gift wird schnell eliminirt; schon 10 Minuten nach subcutaner Injection (Versuch 44) konnte dasselbe im Urin nachgewiesen werden. Auch wird es in vereinzelten Spuren im Speichel, aber nicht in der Leber und in den Darmsecreten angetroffen.

Vom praktischen Gesichtspunkte aus muss in erster Reihe das Vermögen des Septentrionalins hervorgehoben werden, bei Vivisectionen das Curare ersetzen zu können, vor welchem letzteren in seiner Zusammensetzung und Wirkung wechselnden Naturproducte dasselbe als ein schmerzstillendes Mittel zum Besten der Versuchsthiere einen beachtenswerthen Vorzug haben dürfte, während gleichzeitig seine Eigenschaft als reines Alkaloid ihm eine constante Wirkung sichert.

Durch Strychnin hervorgerufener Tetanus weicht sofort sowohl bei Fröschen wie bei warmblütigen Thieren bei Injection von Septentrionalin; um bei hochgradiger Strychninvergiftung eine fortbestehende Wirkung zu erzielen, muss die Injection dann und wann erneuert werden. Auch bei Krampfkrankheiten, wie Wundtetanus, verdient das Septentrionalin geprüft zu werden.

Abnorme Sectionserscheinungen beschränken sich bei langwieriger Intoxication auf vereinzelte subpleurale Ekchymosen und Ueberfüllung der Blutgefässe innerhalb der Organe des Bauches.

Die toxische, d. h. die für Curarisation erforderliche Dosis pro Kilogramm Körpergewicht beträgt für

Frösche	0,000174—0,0005 g
Hunde	0,007 g
Katzen	0,010 g
Kaninchen . . .	0,003—0,005 g
Hähne	0,009 g.

Von den durch Erhitzung mit Natronlauge erhaltenen basischen Zersetzungsproducten des Septentrionalins behält das in Aether lösliche Alkaloid die Giftwirkung der Muttersubstanz in qualitativer Beziehung unverändert, quantitativ aber verringert bei, während das in Aether schwer lösliche Alkaloid ein dem Cynoctin in Wirkung nahestehendes Krampfgift bildet.

3. **Cynoctonin**, $C_{36}H_{55}N_2O_{13}$, ist ein amorphes, höchst hygroskopisches und unbeständiges Alkaloid, das leicht Zersetzung erleidet. Das grauweisse Pulver hat einen schwach bitteren Geschmack, Schmelzpunkt: 137° C. Rechtsdrehend. Löst sich leicht in Alkohol, in 1373 Theilen Aether und 23 Theilen Wasser. Die Lösungen fluoresciren nicht. Mit concentrirter Schwefelsäure giebt es eine tief rothbraune Farbe. Mit rauchender Salpetersäure bis zur Trockenheit abgedampft, färbt sich der Rest durch alkoholische Kalilösung blutroth, welche Farbe später ins Rothbraune übergeht. Mit Brom bildet sich Tribromcynoctonin.

Das Cynoctonin ist in noch höherem Grade als das Lappakonitin ein ausgeprägtes Krampfgift. Beim Eingeben per os ist es vollständig wirkungslos. Subcutane oder intravenöse Injection hat zuerst Unruhe, Brechversuche oder Erbrechen zur Folge. Schon frühzeitig tritt eine vorübergehende Lähmung der sensiblen Nervenenden ein, während welches Stadiums Frösche unnatürliche Stellungen und Veränderungen der Lage ertragen. Nach dieser Herabsetzung der Hautsensibilität folgt eine centrale Reizungsperiode, welche durch erhöhte Reflexreizbarkeit und tonisch-klonischen Krampf charakterisirt ist, und während welcher die Respiration aufhört. Die Herzthätigkeit wird in verhältnissmässig geringem Grade angegriffen. Die Pulsfrequenz nimmt zwar ab, aber der Herzmuskel führt noch verhältnissmässig lange, kräftige Contractionen aus. Der Blutdruck sinkt bei warmblütigen Thieren sofort nach intravenöser Injection, steigt aber wieder und erreicht bei schwacher Vergiftung bald wieder seine ursprüngliche Höhe. Bei Durchströmungsversuchen mit überlebenden Ochsennieren tritt während und unmittelbar nach der Vergiftung zuerst eine Vermehrung und dann eine Verringerung des aus der Nierenader abfliessenden Blutes ein. Nur an Fröschen bei starker Vergiftung, aber nicht bei warmblütigen Thieren habe ich eine nach dem Krampf auftretende Motilitätsparalyse beobachtet, und beruht diese dann auf einer Lähmung der motorischen Nervenenden. Die Pupille erweitert sich bei hochgradiger Vergiftung. Für niedrigere Organismen und für das Protoplasma bildet das Cynoctonin kein Gift. Dasselbe wird mit dem Urin eliminirt, wird aber nicht so schnell aus dem Blute abgesondert wie die vorhergehenden Alkaloide. Absetzung in der Leber oder Absonderung von der Darmschleimhaut kommen nicht vor.

Bei den Sectionen werden subpleurale Ekchymosen, im Uebrigen aber keine bemerkenswerthen Veränderungen angetroffen.

Die toxische resp. tödtliche Dosis pro Kilogramm Körpergewicht bildet für

Frösche: 0,0128—0,02 g und 0,0857 g.
Katzen: 0,0288 g (subcutan nach 1 Stunde 35 Minuten).
0,0261 g (intravenös).
Hähne: 0,0364 g (subcutan nach 9 Minuten).

Chemisch-toxikologische Uebersichtstabelle über die in den unten folgenden Aconitumarten vorkommenden Alkaloide.

Name der Art	Chemische Untersuchung	Toxikologische Untersuchung
A. Napellus L.	**I. Nach Wright (Jürgens).**	
	Akonitin $C_{33}H_{43}NO_{12}$ (Wright). $C_{33}H_{47}NO_{12}$ (Jürgens). Rhombische, farblose Prismen. Geschmack scharf, brennend, nicht bitter. Schmelzpunkt 183—184° C. (Wright), 179° C. (Korrig. Jürgens). Löst sich leicht mittelst Benzol und Chloroform, sowie durch 63 Thl. Aether (spec. Gew. 0,720), 37 Thl. Alkohol (spec. Gew. 0,7945) und 726 Thl. Wasser. Identitätsreaction fehlt. Decompositionsproducte: Akonin und Benzoësäure.	Reizung, hierauf Lähmung der empfindlichen Nervenenden, des centralen Nerven- und der intracardialen Hemmungsganglien. Todesursache: Lähmung des Respirationscentrums. (Kobert, Wagner.) Letale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht: für Frösche 1,2—2,4 mg, für Kaninchen 0,05 mg, für Katzen 0,06—0,075 mg (Mandelin).
	Pseudakonitin $C_{36}H_{49}NO_{12} + H_2O$. Krystallinisch. Schmelzpunkt 104 bis 105° C. Decompositionsproducte: Pseudakonin und Veratrumsäure.	Wirkt qualitativ und quantitativ wie das Akonitin (Kobert).
	Pikroakonitin $C_{31}H_{45}NO_{10}$. Amorph. Decompositionsproducte: Pikroakonin und Benzoësäure.	Wirkt qualitativ gleich, aber quantitativ 40–50mal schwächer als Akonitin (Kobert, Wagner).
	Akonin $C_{26}H_{39}NO_{11}$. Amorph. Schmelzpunkt 130° C.	Schwache Giftwirkung (Wagner). Innerlich unwirksam (Kobert).
	II. Nach Dunstan.	
	Akonitin $C_{33}H_{45}NO_{12}$. Rhombische, farblose Prismen. Geschmack scharf, nicht bitter. Schmelzpunkt 188—189° C. Löst sich mit 37 Thln. Alkohol und 4,431 Thln. Wasser. Rechtsdrehend. Krystallinische Salze linksdrehend. Hydrobromid schmilzt bei 163° C. Aurochlorid farblos, krystallisirbar. Decompositionsproducte: Akonin und Benzoësäure.	Uebertrifft alles andere Akonitin an Giftwirkung (Cash).
	Isoakonitin $C_{33}H_{45}NO_{12}$. (Kommt im Verhältniss zum Vorhergehenden in der Wurzel in derselben oder in grösserer Menge vor.) Amorph. Geschmack bitter, nicht scharf. Rechtsdrehend. Krystallinische Salze linksdrehend. Hydrobromid schmilzt bei 282° C. Aurochlorid farblos, krystallisirbar. Decompositionsproducte: Akonin und Benzoësäure.	Verhältnissmässig ungiftig (Cash).
	Akonin $C_{26}H_{41}NO_{11}$. Amorph. Bitter. Salze krystallinisch. Unlöslich in Aether. (Ausserdem kommen ein oder wahrscheinlich zwei noch nicht isolirte Alkaloide vor.)	Verhältnissmässig ungiftig (Cash).

Name der Art	Chemische Untersuchung	Toxikologische Untersuchung
A. Ferox Wallich.	**Pseudakonitin** $C_{36}H_{49}NO_{12}+H_2O$ (Wright). Krystallinisch. Geschmack scharf, brennend. Schmelzpunkt 104—105° C. Gleicht in chemischer Beziehung dem Akonitin. Verliert unter der Einwirkung von Mineralsäuren 1 Mol. Wasser, wobei Apopseudakonitin $C_{36}H_{47}NO_{11}$ gebildet wird. Decompositionsproducte: Pseudakonin und Veratrumsäure.	Wirkt qualitativ und quantitativ wie Akonitin (Kobert).
A. Fischeri Reichenb.	**Japakonitin** $C_{66}H_{88}N_2O_{21}$ (Wright). — (Wird von Mandelin für identisch mit Akonitin angesehen.) Krystallinisch. Geschmack scharf, brennend. Schmelzpunkt 184—186° C. Decompositionsproducte: Japakonin und Benzoësäure.	Unterscheidet sich in seiner Wirkung nicht vom Akonitin (Kobert und Lubbe).
A. heterophyllum Wallich.	**Atisin** $C_{46}H_{74}N_2O_4$ (Broughton). (Wird von Dunstan für identisch mit Isoakonitin angesehen.) Amorph. Geschmack bitter, nicht scharf. Haloidsalze krystallinisch.	Bei Versuchen mit Kaninchen zeigte sich das Alkaloid wirkungslos (Kobert, Wasowicz).
A. Lycoctonum Wilden.	**Lycakonitin** $C_{44}H_{60}N_2O_{12}$ (Dragendorff, Dohrmann, v. der Bellen). Amorph. Geschmack bitter, nicht scharf Schmelzpunkt 116,4° C. Löst sich in 16 Thln. Aether (spec. Gew. 0,720) ohne Fluorescenz. Rechtsdrehend. Salze amorph. Substitutionsproduct mit Brom: Dibromlycakonitin. Identitätsreaction fehlt. Decompositionsproducte: Lycoctonin $C_{24}H_{42}NO_7$; nadelartige Krystalle, die sich bei Erhitzung bis zu 80° C. purpurn färben und bei 89—92° C. schmelzen; die Schmelzmasse nimmt unter der Einwirkung von Wasserdampf eine krystallinische Structur an; mit Brom bildet sich Tetrabromlycoctonin; Acolyctin $C_{20}H_{33}NO_{10}$, amorph; sowie Lycoctoninsäure $C_{17}H_{18}N_2O_4$, rhombische Tafeln, die bei 146—148° C. schmelzen und mit Eisenchlorid eine rothbraune Farbe geben.	Lähmt die motorischen Nervenenden, aber nicht das Rückenmark, die Nervenstämme, die empfindlichen Nervenenden oder die Muskelsubstanz. Symptombild bei warmblütigen Thieren: Convulsionen, erhöhte Reflexreizbarkeit, Pupillenerweiterung, motorische Lähmung, Respirations- und Herzstillstand. Wirkt schwächer, wenn per os eingegeben, als bei subcutaner Injection. 20 mg tödten einen Frosch innerhalb 3—4 Tage, während 0,03 mg keine Wirkung herbeiführen. — Letale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht: für Frösche 200—400 mg und für Katzen 12 mg (Jacobowsky).
	Myoctonin $C_{40}H_{56}N_2O_{12}$ (Dragendorff, Einberg, v. der Bellen). Amorph. Geschmack bitter, nicht scharf. Schmelzpunkt 143,6° C. Löst sich in 80 Thln. Aether (spec. Gew. 0,720). Rechtsdrehend. Salze amorph. Substitutionsproduct mit Brom: Dibrommyoctonin. Identitätsreaction fehlt. Decompositionsproducte gleich den vorhergehenden.	Das Myoctonin stimmt sowohl in qualitativer wie in quantitativer Wirkung beinahe ganz mit dem vorhergehenden Alkaloid überein (Salmonowitz).
A. septentrionale Koelle.	**Lappakonitin** $C_{34}H_{48}N_2O_8$ (Rosendahl). Grosse, farblose, hexagonale Krystalle. Geschmack bitter, nicht scharf. Schmelzpunkt 205,1° C. Löst sich in 330 Thln. Aether (spec. Gew. 0,720) mit starker rothvioletter Fluorescenz. Rechtsdrehend. Salze krystallinisch. Substitutionsproduct mit Brom: Tribromlappakonitin. Mit Vanadinschwefelsäure erst gelbrothe, dann grüne Farbe. Decompositionsproducte: in Aether leichtlösliches krystallinisches Alkaloid: Schmelzpunkt 98° C.; in Aether schwerlösliches krystallinisches Alkaloid; Schmelzpunkt 106° C.; stickstofffreie, in haarfeinen Nadeln krystallisirende Säure, die bei 114° C. schmilzt und mit Eisenchlorid eine blauviolette Farbe giebt.	Ruft zuerst durch centrale Reizung heftige Anfälle von klonischem Krampf hervor, worauf motorische Lähmung der intramuskulären Nervenenden folgt. Die Sensibilität nimmt ab. Die Pupillen erweitern und verengern sich abwechselnd und erweitern sich schliesslich ad maximum. Der Tod tritt bei warmblütigen Thieren zufolge der Lähmung der Respirationsmuskeln ein. Eingebung per os oder subcutane Injection haben dieselbe Wirkung zur Folge. 0,25 mg tödten einen Frosch nach 2 Stunden 10 Minuten. Letale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht: für Frösche 8 mg, für Hunde und Katzen 5—10 mg (Rosendahl).
	Septentrionalin $C_{31}H_{48}N_2O_9$ (Rosendahl). Amorph. Geschmack bitter, anästhetisch. Schmelzpunkt 128,9° C. Löst sich in Aether (spec. Gew. 0,720)	Lähmt beinahe ohne vorhergehende Reizung erst die sensibelen und dann die motorischen Nervenenden. Hat

Name der Art	Chemische Untersuchung	Toxikologische Untersuchung
A. septentrionale Koelle.	ohne Fluorescenz. Rechtsdrehend. Salze amorph. Substitutionsproduct mit Brom: Tribromseptentrionalin. Mit Furfurolschwefelsäure kirschrothe Farbe. Decompositionsproducte: in Aether leichtlösliches amorphes Alkaloid; Schmelzpunkt 105° C.; stickstofffreie, in haarfeinen Nadeln krystallisirende Säure, die bei 114° C. schmilzt und mit Eisenchlorid eine blauviolette Farbe giebt.	locale und allgemeine Anästhesie nebst starker und lange anhaltender Curarewirkung ohne bemerkenswerthe Herabsetzung der Herzthätigkeit zur Folge. Der Tod erfolgt durch Respirationslähmung, wird aber durch artificielle Respiration vermieden. Frösche werden durch 0,01 mg nach 18 Minuten gelähmt. Letale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht: für Frösche 8 mg, für Hunde und Katzen 8—16 mg (Rosendahl).
	Cynoctonin $C_{36}H_{55}N_2O_{13}$ (Rosendahl). Amorph. Geschmack schwach bitter. Schmelzpunkt 137° C. Löst sich in 1373 Thln. Aether (spec. Gew. 0,720) ohne Fluorescenz. Rechtsdrehend. Salze amorph. Substitutionsproduct mit Brom: Tribromcynoctonin. Mit concentrirter Schwefelsäure rothbraune, mit rauchender Salpetersäure und alkoholischer Kalilösung blutrothe Farbe.	Hat tonisch-klonischen Krampf, gewöhnlich ohne nachfolgende Lähmung zur Folge. 0,5 mg bewirken Krampf bei Fröschen. Letale Dosis pro Kilogramm Körpergewicht: für Frösche 85 mg.

Erklärung der im Text gegebenen Abbildungen.

Fig. 1 (S. 18). Tuberöses Rhizom von Aconitum septentrionale in natürlicher Grösse nebst ansitzendem Stengeltheil.
a Stammknospe.
b Theil des Cylindernetzes.

Fig. 2 (S. 18). Längenschnitt der Wurzelstockknolle derselben Pflanze in natürlicher Grösse.

Fig. 3 (S. 18). Querschnitt des oberen Theiles des Wurzelstockes derselben Pflanze.

Fig. 4 (S. 18). Querschnitt des unteren, hohlen, in Spaltung begriffenen Theiles des Wurzelstockes.

Fig. 5 (S. 20). Vergrösserter Querschnitt einer jungen triarchen Wurzelfaser.
ep Epidermis.
b Rinde.
en Endodermis.
p Pericambium.
pr Protoxylem.

Fig. 6 (S. 21). Vergrösserter Querschnitt einer älteren, im Spalten begriffenen Wurzelfaser.
su Kork.
b Rinde.
en Endodermis.
s Siebröhre.
c Cambium.
k Gefäss.
pr Protoxylemgruppen.

Fig. 7 (S. 22). Centraler Theil des vorhergehenden Querschnittes (Nr. 6), noch mehr vergrössert.

Fig. 8 (S. 23). Vergrösserter Querschnitt eines im Spalten begriffenen Rhizoms, schematisch dargestellt.
b Rinde.
en ext. Aeussere Endodermis.
p Parenchym mit eingestreuten Siebröhren.
c Cambiumring.
k Gefässgruppe.
en int. Innere Endodermis.
m Mark.

II.

Zur Kenntniss der Hydrastis canadensis und ihrer Alkaloide.

Von

Kuno von Bunge aus Livland.

Mit 4 Figuren im Text.

In der gynäkologischen Section der 56. deutschen Naturforscherversammlung am 19. September 1883 in Freiburg wies Schatz auf ein neues, von ihm erprobtes Arzneimittel, die Hydrastis canadensis, hin, das in Amerika schon lange im Gebrauch, sich in Europa bisher noch keinen Eingang zu schaffen vermocht hatte. Ausgehend von der Erwägung, dass bei dem raschen Fortschreiten der Chirurgie auch auf gynäkologischem Gebiet die medicamentöse Behandlung der Krankheiten der weiblichen Sexualorgane zu sehr auf Kosten der operativen in den Hintergrund gedrängt und dass bei vielen Störungen neuerdings regelmässig zum Messer gegriffen werde, wo eine Heilung auf unblutigem Wege durch zweckentsprechende Arzneimittel noch sehr wohl erzielt werden könnte, stellte Schatz bei Menstruationsanomalien Versuche mit einem von der Firma Parke, Davis & Co. in Detroit bezogenen Fluidextract aus der Hydrastis canadensis an und gelangte mit demselben zu Resultaten, die weitere Untersuchungen durchaus wünschenswerth erscheinen liessen. In schneller Aufeinanderfolge brachte nun die Literatur der folgenden Jahre eine Reihe von Publicationen sowohl über therapeutische Erfolge mit dem Fluidextract und dem späterhin statt seiner in Anwendung gezogenen Hydrastinin, als auch über chemische und pharmakologische Untersuchungen der aus der Mutterdroge gewonnenen Alkaloide, insbesondere des Hydrastin und Hydrastinin.

Als ich mich nun vor einigen Monaten an Herrn Professor Kobert mit der Bitte um ein Thema zur Dissertation wandte, schlug er mir freundlichst vor, die bisher über diesen Gegenstand erschienene Literatur zusammenzustellen und zugleich das Canadin, als das jüngste in der Hydrastis entdeckte Alkaloid, über dessen physiologische Wirkungen bisher noch nichts bekannt geworden, einer pharmakologischen Untersuchung zu unterziehen, sowie mit dem Hydrastinin einige Controllversuche anzustellen resp. das bisher darüber Ermittelte zu

vervollständigen. Dieser Aufforderung bin ich nun in vorliegender Arbeit nachgekommen und zwar in der Weise, dass ich im ersten Theil derselben nur die bereits vorhandene Literatur, soweit mir dieselbe zugänglich war, zusammenstelle, im zweiten Theil aber meine eigenen Untersuchungen über die genannten Alkaloide, die ich mit von der Firma E. Merck in Darmstadt gelieferten Präparaten unternahm, darlege.

Erster Theil.

I. Allgemeine Mittheilungen über die Stammpflanze, ihre Bestandtheile und Verwendung.

Hydrastis canadensis Linné s. Warneria canadensis Miller (amerik.: Golden Seal, Yellow Puccoon, Yellow Root, Orange Root, Indian Paint, Ohio Curcuama, Indian Dye, Indian Turmeric; franz.: Hydrate du Canada; deutsch: canadisches Wasserkraut, gelbes Blutkraut) ist eine zur Familie der Ranunculaceen und zur Gruppe der Helleboreae gehörige Pflanze, welche in Nordamerika von Canada bis Carolina und Tennessee hin weit verbreitet ist, wo sie in schattigen, humusreichen Laubwäldern wächst. Eine ausführliche Monographie derselben gaben zuerst J. U. und C. G. Lloyd in ihren „Drugs and Medicines of North-America“ 1884 Nr. 1—4. Die für dieses Kapitel von mir benutzte Literatur umfasst die Nr. 1—17a des am Schluss dieser Arbeit angefügten Literaturverzeichnisses. Namentlich die unter Nr. 17a angeführte Arbeit ist in botanischer Beziehung erschöpfend.

Nach Wittstein heisst der Name eigentlich Hydrostis und ist auf eine Amerikanerin dieses Namens zurückzuführen. Wie Linné auf die Bezeichnung Hydrastis gekommen, sei nicht ganz verständlich, da eine Ableitung von ὕδωρ und δράω, oder ὕδωρ und ἀστή (= Wasserbürgerin), wie sie von einigen Autoren vermuthet wird, wohl nicht ganz zutreffend erscheine, da die Pflanze der Angabe von G. Pabst zufolge keineswegs im Wasser wachsend angetroffen werde. Die alten Griechen kannten eine ὑδράστινα (Diosc. noth. III, 166) und verstanden darunter den Waldhanf, doch wird Linné an diesen wohl ebenfalls nicht gedacht haben. In England wurde die Pflanze 1759 von P. Miller eingeführt und ist von ihm im folgenden Jahre als Warneria canadensis zu Ehren eines gewissen Richard Warner in Woodford benannt, genau beschrieben und abgebildet. Die Hydrastis gehört zu denjenigen Pflanzen, welche den Urmenschen Amerikas schon in präcolumbischen Zeiten auffallen mussten, denn ihre Wurzel hat einen sehr ausgesprochen bitteren Geschmack und liefert eine schöne gelbe Farbe. So können wir uns nicht wundern, dass sie seit langer Zeit unter den nordamerikanischen Volksmitteln eine grosse Rolle gespielt hat und zum Theil noch heute spielt. Die nachstehenden pharmakognostischen Notizen entnehme ich der Arbeit von Pohl (17a).

Die Pflanze ist der Anatomie der Blätter nach eine ausgesprochene Schattenpflanze und kommt nur in feuchten Wäldern vor. Eintritt starker Besonnung, etwa nach Fällen der schützenden Bäume, genügt, um sie in wenigen Jahren zum Aussterben zu bringen. Ihrer geographischen Verbreitung nach ist resp. war sie wenigstens bis vor kurzem häufig in den nordamerikanischen Staaten Ohio, Indiana, Kentucky, West-Virginia, Georgia und Carolina, weniger häufig in Illinois, Arkansas, Tennessee. Cincinnati ist der Hauptstapelplatz für die Droge.

Die keine Blüte tragende Pflanze zeigt in Folge der Grösse des einzigen, an jedem Rhizomzweig stehenden Laubblattes einen Habitus, welcher durchaus



Fig. 9. Hydrastis canadensis.

von dem der blühreifen Pflanze verschieden ist. Die Pflanze blüht (Fig. 9 A) Ende April, Anfangs Mai. Das blühreife Exemplar treibt aus jedem seiner jüngeren Rhizomzweige eine mit zwei Laubblättern versehene Axe.

M o r p h o l o g i e. Der im Frühjahr in die Erde gesenkte Samen entfaltet im Monat Mai zwei Cotyledonen. Dieselben sind eiförmig, an der Spitze ausgerandet, mit einem knorpeligen Zähnchen in der Mitte, auf der Ober- und Unterseite zart behaart, mit einem mittleren Hauptnerven und zwei an der Blattbasis von ihm abgehenden Nebennerven. Das hypocotyle Glied ist ungefähr 2 mm lang,

intensiv gelb gefärbt, die Hauptwurzel mattgelb und mit 5—6 primären Zweigen versehen. An der Knospe erkennt man eine 1½ mm hohe Laubblattanlage mit deutlicher Spreite und eine die übrige Knospe völlig umhüllende Blattscheide. Im zweiten Jahre entwickelt das Pflänzchen 4—5 alternirende, vorn und rückwärts gestellte, kleine schuppenartige Niederblätter, sowie drei Laubblätter, von denen jedoch nur eines zur vollen Ausgestaltung gelangt. In gleicher Weise wächst nun die Pflanze auch in den nächsten Jahren, bis sie endlich mit einer oberirdischen Axenregion, die mit einer Blüte endigt, abschliesst. Die Pflanze zeigt dann 4—5 Niederblätter an kurzen Internodien einer noch als Rhizomtheil ausgebildeten Axenregion; über den Niederblättern verlängern sich die nächsten drei Internodien zu einer oberirdischen Axenregion, an welcher zwei Laubblätter sitzen.

Von der letztjährigen abgeblühten Region bleibt nur der zum Rhizom ausgebildete untere Theil erhalten, während der oberirdische abstirbt und eine Narbe am Rhizom zurücklässt. Nach dem Absterben des terminalen Stückes der absoluten Hauptaxe entwickelt sich das Rhizom als Sympodium weiter. Als zweite Art der vegetativen Verbreitung sind noch die, insbesondere an langen Wurzelfäden vorkommenden vegetativen Knospen zu erwähnen. Das frische Rhizom ist etwa 5 cm lang, ½ cm dick, reichlich durch vegetative Zweige ausgegliedert, an der Unterseite und den Flanken dicht mit Wurzeln besetzt. Die Jahrestriebe sind von einander durch kräftige Einschnürungen geschieden, an denen Reste von Leitbündeln, die von den Laubblättern herrühren, sitzen. Jeder Jahrestrieb ist durch zarte, schmale Narben geringelt, welche die Insertionsflächen der abgestorbenen Niederblätter darstellen. Ausserdem bemerkt man an den alten Rhizomtheilen die den oberirdischen Axenregionen zugehörigen Narben. Die eiförmigen, sitzenden Niederblätter werden bis 2 cm lang, dunkelbraun bis gelb; die Blattspreite ist grünlich mit rothem Anflug. Das aus dem Rhizom entspringende Laubblatt besitzt eine scheidenförmige Basis. Der Blattstiel wird 15—20 cm lang, ist behaart und steckt mit seinem untersten Drittel noch in der Erde. Die sehr dünne Blattspreite ist tief handförmig gelappt, fünflappig. Ränder und Blattunterseite sind mit langen einfachen Haaren versehen, die Ränder ungleich gezähnt.

Der florale Spross schliesst terminal mit einer einzigen Blüte. Die kegelförmige Blütenaxe trägt 3—4 blassweiss bis rosa gefärbte äusserst hinfällige Perianthblätter. Sie sind von fast dreieckigem Umriss und entweder kurz gestielt oder mit der ganzen Grundbreite sitzend, häufig an der Spitze eingerissen, in unregelmässiger Weise geschlitzt. Das Andröceum besteht aus 30—40 fertilen Staubblättern, die ein 1 cm hohes Filament, eine vierfächerige Anthere besitzen und seitlich aufspringen. Das Gynäceum enthält 12—20 Stempel von durchschnittlich 4 mm Höhe, die spiralig dicht an einander gestellt sind. Der Stempel besteht aus einem Carpell, ist zweisamig, besitzt eine abgeschrägte, gelappte und sich rinnig vertiefende Narbe, einen kurzen Griffel mit einer an seiner Aussenseite verlaufenden Rinne, die durch einen feinen Spalt in den obersten Abschnitt der Fruchtknotenhöhle mündet. Der Stempel verwandelt sich unter Ausbildung von nur einer der beiden Samenknospen zu einem ellipsoidischen schwarzen Samen in eine einsamige Beere. Es bildet sich, wie es nach der Beschreibung von Asa-Gray scheint, die ganze Stempelwand in eine fleischige Schicht um. Die zahlreichen Stempel setzen dann einen einaxigen Beerenstand zusammen (Fig. 9 B und D—F).

Anatomie. Die Rhizome (Fig. 9 C) tragen bis 40 cm lange, ½—1½ mm dicke, sich spärlich verzweigende Nebenwurzeln. Man sieht unter der dünnen Epidermis ein grüngelbes Parenchym, das ein centrales Leitbündel von der Breite des Drittels des Durchmessers umschliesst. Die Vertheilung des Berberins in der lebenden Pflanze wird an den Schnitten frischer Wurzeln, die man, um die Zellen nicht zu verletzen, dicker als sonst ausführt und nur oberflächlich mit Wasser abspült, durch die Farbe leicht ersichtlich. Das Berberin findet sich sowohl in den Wurzeln mit primärem wie mit secundärem Bau fast ausschliesslich in den Zellsaftvacuolen der Hypodermis und vereinzelter dicht an die Tracheenstränge angeschmiegter Parenchymzellen abgelagert. Die Gefässe sind berberinfrei. Die die Parenchymzellen dicht füllenden Stärkekörner liegen theils einzeln, theils zu 2—4 beisammen.

Anatomie des Rhizoms. Der in verschiedener Stärke entwickelte Kork, aus Tafelzellen gebildet, führt auf ein schmales, meist nur eine Zellschicht breites Korkcambium; unterhalb desselben folgt eine 1—2 Zelllagen breite, etwas

stärkere Zellwände besitzende Parenchymzone und unter dieser, den ganzen übrigen Querschnitt ausfüllend, das eigentliche dünnwandige, grossmaschige Parenchym. Etwa 1—1,5 mm von der Korkschicht folgt ein Leitbündelcylinder von 11—12 einzeln stehenden, durch breite Markstrahlen geschiedenen Leitbündeln. Ein zusammenschliessendes Cambium fehlt. Die collateral offenen Leitbündel tragen in einzelnen Fällen vor den Siebsträngen einzelne Sclerenchymfasern. Die peripheren Gefässe des Holztheiles, sowie einzelne im Centrum derselben sind mit einer homogenen Füllmasse ausgefüllt. Die Gefässe sind kurzgliedrige, spitz zulaufende Tracheen mit gehöften Tüpfeln. Die an der Peripherie der Holzstränge befindlichen Tracheen besitzen im Vergleich mit den nach innen zu gelagerten ein weites Lumen. Die Zwischenwände der Tracheen sind kreisförmig durchbrochen, so dass nur ringförmige Leisten die Grenzen der Einzelglieder bezeichnen. Das Rhizom ist ausserordentlich reich an Berberin führenden Parenchymzellen: dieselben finden sich dicht unter dem Korkcambium in grosser Menge, dann über dem Rindenparenchym und um die Gefässe zerstreut.

Der reife Samen ist elliptisch, etwa 1,5 mm lang, von blauschwarzer Farbe. Charakteristisch für ihn sind die mit Pigment erfüllten dickwandigen, langgestreckten, an die Palissadenzellen der Leguminosensamen erinnernden Epidermiszellen mit einer fast genau die Zellmitte einnehmenden tüpfelartigen Verdünnung der Zellwandlamellen. Im Flächenschnitt erscheinen diese Epidermiszellen scharf polygonal, mit geschichteter Wand und kleinem Lumen versehen. Unter der Epidermis folgt eine aus quergestellten, pigmentirten Zellen dicht gefügte Schicht, der eine aus 3—4 Zelllagen gebaute, schliesslich eine aus zusammengefallenen Zellen bestehende Membran folgt. Die Endospermzellen enthalten Eiweisskörner, sowie Fett in Tropfenform.

Zur Stellung der Hydrastis in der Familie der Ranunculaceen bemerkt Pohl, dass sich dieselbe am besten in die von Prantl aufgestellte Gruppe der Paeonieae einreihen lässt, welche durch die Samenverhältnisse charakterisirt wird und zwar zu Glaucidium und Paeonia oder mehr den anatomischen und physiologischen Varhältnissen Rechnung tragend nach dem Eichler'schen Schema neben Thalictrum.

Die käufliche, unter dem Namen Rhizoma Hydrastis canadensis in den Handel gebrachte Droge besteht aus der ganzen Pflanze mit Ausnahme des terminalen Axenstückes und der Laubblattspreiten, also aus Rhizom, Nebenwurzeln, Blattstielen, oberirdischen Axenstücken, sowie den Resten der Niederblätter.

Als Verfälschung der Hydrastis werden folgende Wurzeln angegeben: Aristolochia serpentaria, Cypripedium, Senega, Collinsonia, Jeffersonia, Trillium, Stylophorum diphyllum. Von diesen sind Trillium, Cypripedium, Senega[1]), Collinsonia, Stylophorum leicht durch ihre im ganzen Habitus von Hydrastis verschieden gestalteten Rhizome erkennbar. Serpentaria ist durch den Mangel an Berberin, Kleinheit der Dimensionen des Rhizoms, ganz abgesehen von den ausgesprochenen mikroskopischen Differenzen, ebenfalls auf den ersten Blick von Hydrastis unterscheidbar. Hingegen hat Jeffersonia Aehnlichkeiten mit Hydrastis, die eine Verfälschung mit Hydrastis sehr leicht ermöglichen. Jeffersonia diphylla Pers. ist eine nordamerikanische Berberidee. An dem kurzen, vielgliedrigen, sympodialen Rhizom trägt der letzte Jahrestrieb 5—6 einzelne, am Rhizom inserirende, langgestielte, durch einen tiefen Spalt in zwei nicht ganz symmetrische Hälften zerfallende Blätter und die mit der Blüte abschliessende oberirdische Axe. Blattstiel und Rhizom sind gelb gefärbt. Der Farbstoff ist indessen kein Berberin und fehlt in den Parenchymzellen gänzlich. Das Rindenparenchym enthält grosse Steinzellennester, die Blattstiele besitzen einen Sclerenchymring, die Parenchymzellen sind dickwandiger, die Stärkekörner meist doppelt so gross, als bei Hydrastis. Handelt es sich darum, in einem Pulver die Elemente der Hydrastis zu finden, so können die kurzgliedrigen, mit gehöften Tüpfeln versehenen Tracheen, die starkwandigen mit 0,005—0,01 mm Durchmesser besitzenden kleinen Stärkekörner erfüllten Parenchymzellen, die polyedrischen Korkzellen zur Diagnose herangezogen werden.

Nach den Angaben von Mohr ist Hydrastis die in Amerika am meisten verbrauchte Arzneipflanze. Dieser ausserordentliche Consum bedingt, dass die Pflanze in gewissen Landschaften, z. B. Alabama, wo sie früher sehr häufig war,

---

[1]) Die absichtliche Verfälschung der Droge durch Senega erscheint sehr unwahrscheinlich, da diese viel theurer ist, als Hydrastis.

fast ganz ausgestorben und eine Preissteigerung der Droge voraussichtlich ist. Die Frage des Anbaues in Europa liegt also nahe. Da die Rhizome, etwa im Herbst der Erde entnommen, den Transport gut vertragen, bei uns bis zur Samenbildung gedeihen, wofern der Boden nur feucht, der Standort schattig ist, sich stark vermehren, ohne einer besonderen Pflege zu bedürfen, so ist ihre Anpflanzung leicht durchführbar und zu empfehlen.

Das Rhizoma Hydrastis canadensis enthält 3 Alkaloide: Berberin, Hydrastin und Canadin, ein viertes, das Hydrastinin, ist nach A. B. Lyons im Wurzelstock nicht vorgebildet, sondern entsteht erst artificiell durch Oxydation des Hydrastin. Ausserdem findet sich im Rhizom nach den Analysen von Lerchen: Eiweiss, Zucker, Extractivstoffe, ein in Weingeist lösliches braunes und bitter schmeckendes Harz, eine sehr geringe Menge eines ätherischen Oeles von unangenehmem Geruch und eine Säure, welche mit Ferrichlorid einen grünen Niederschlag bildet, sich aber gegen Chinaalkaloide und Leimlösung indifferent zeigt und somit nicht als Gerbsäure betrachtet werden kann. Martin Freund erhielt aus dem Extract des Wurzelstocks durch Ausschütteln mit Aether noch eine geringe Menge einer stickstofffreien Substanz, die sich als Meconin (Anhydrid der Meconinsäure) erwies, welches durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Hemipinsäure übergeht, und Kerstein konnte das im Mutterkorn, der Theobroma cacao, dem Lycopodium und anderen fettes Oel enthaltenden Drogen vorkommende Phytosterin auch in der Hydrastis nachweisen.

Was den Procentgehalt der Alkaloide im Rhizom anbetrifft, so wird derselbe von den verschiedenen Autoren verschieden angegeben, was wohl auf den schwankenden Gehalt der Handelssorten zurückgeführt werden muss. So beträgt beispielsweise die Menge des aus der Hydrastis canadensis zu gewinnenden Berberins nach Perrins 7 %, während E. Schmidt 4 %, Lloyd im Mittel 1,6 % und Leslie Soule nur 0,34—2,23 % fand. Nur die beste Waare enthält nach Lloyd über 1,8 %. Der Hydrastingehalt wird von Perrins und E. Schmidt übereinstimmend auf 1,5 % angegeben, W. Simonsohn dagegen fand im Mittel nur 0,125 %; die schlechtesten Sorten enthielten 0,05—0,06 %, die besten 0,213—0,238 % Hydrastin. Ueber den Canadingehalt des Hydrastisrhizoms finden sich in der Literatur bisher keine näheren Angaben, doch scheint derselbe noch geringer zu sein, als der der beiden andern Alkaloide.

In ihrem Heimathlande ist die Wurzel von Alters her bei Augenkrankheiten, sowie als tonisirendes, gallentreibendes und leicht eröffnendes Mittel bei Dyspepsie, Icterus, chronischem Darmcatarrh, Hämorrhoiden, Gonorrhöe und Leukorrhöe im Gebrauch, ist seit 1847 im Handel und kam als Ersatzmittel des Chinins bei Intermittens in guten Ruf. Wie C. Mohr angiebt, ist Hydrastis die in Amerika am meisten gebrauchte Arzneipflanze, von der allein in Cincinnati jährlich ca. 40000 Pfund auf Fluidextract verarbeitet werden[1]). In Alabama ist daher, wie schon erwähnt wurde, die Pflanze, welche früher dort sehr

[1]) Bei diesem colossalen Verbrauch der Droge in Amerika ist es auffallend, dass ihrer in „The Pharmacology of the newer Materia Medica“ von Parke, Davis & Comp. (1892) nicht einmal Erwähnung gethan wird. Die Apothekerzeitung gab kürzlich irrthümlich an, der Verbrauch betrage 40000 Exemplare der Pflanze pro Jahr, was natürlich sehr viel weniger wäre.

häufig war, fast ausgestorben. Zur Anwendung gelangt in Amerika das wässrige Infus, die Tinctur und das Extractum aquosum. Letzteres wird auch äusserlich bei Aphthen, Stomatitis, Urethritis, Vaginitis etc. zu adstringirenden Spülungen gebraucht. Auch das Alkaloid Hydrastin, welches nicht mit dem ebenfalls Hydrastin genannten Resinoid aus der Hydrastis canadensis, dem nach Power eine leicht abführende Wirkung zukommen soll, verwechselt werden darf, befindet sich in Amerika schon seit langer Zeit als Tonicum und Antiperiodicum im Arzneischatz [1]). In Russland sind sowohl das Rhizom, als auch das Extr. fluidum Hydrastis canadensis seit kurzem officinell und in der neuen Pharmakopöe (Edit. quarta) sub Nr. 566 und Nr. 216 verzeichnet.

II. Historisches über die Alkaloide der Hydrastis und deren allgemeines chemisches Verhalten.

1. Berberin $C_{20}H_{17}NO_4$.

Die für dieses Kapitel benutzte Literatur umfasst Nr. 18—78 meines Literaturverzeichnisses, welches den Schluss dieser Arbeit bildet. Das Berberin ist ein im Pflanzenreich weit verbreitetes Alkaloid, welches sich nicht nur in verschiedenen Gattungen der Berberidaceen, sondern auch in Pflanzen der verschiedensten Familien, als Menispermeen, Leguminosen, Papaveraceen, Rutaceen, Cäsalpineen und anderen vorfindet. Am reichlichsten vertreten ist es im Holz des Coscinium fenestratum (ceylonisches Colomboholz), dem Rhizom der Hydrastis canadensis und der Wurzel von Berberis vulgaris, weshalb es auch aus diesen fabrikmässig dargestellt wird. In letztgenannter Pflanze wurde es zuerst von Rudolf Brandes im Jahre 1824 aufgefunden, und gleichzeitig von F. G. Hüttenschmidt in Heidelberg in der Rinde von Geoffroya jamaicensis Murray, einer Leguminose, entdeckt und mit dem Namen Jamaicin belegt, bis Gastell (1865) seine Identität mit Berberin nachwies. Bald darauf (1826) stellten Alphons Chevallier und Pierre Pelletan aus der Rinde von Xanthoxylon clava Herculis einen in gelben Nadeln krystallisirenden, bitter schmeckenden Körper dar, den sie Xanthopicrit nannten, der sich jedoch später (1862) nach den Untersuchungen von Perrins ebenfalls als Berberin erwies. Rein wurde es zuerst durch Buchner sen. und jun. im Jahre 1835 aus der Wurzelrinde von Berberis vulgaris dargestellt, von denen auch der Name „Berberin" stammt, doch zeigte erst Kemp 1841, dass es sich mit Säuren verbindet, und Fleitmann charakterisirte es 5 Jahre darauf näher als Alkaloid.

Nach E. Schmidt lässt sich das Berberin am einfachsten aus dem im Handel vorkommenden Fluidextract von Hydrastis canadensis gewinnen, indem man dieses mit dem halben Volumen verdünnter Schwefelsäure versetzt, worauf

---

[1]) Vergl. auch: William Martindale, F. C. S. „The Extra-Pharmacopoeia". Ed. VII. London, H. K. Lewis 1892. p. 225 seq.

sich nach 48 Stunden Berberinsulfat ausscheidet. Dieses wird mit etwas Alkohol ausgewaschen, in heissem Wasser gelöst, filtrirt und von Neuem mit verdünnter Schwefelsäure vermischt; es scheidet sich dann reines Berberinsulfat ab, aus welchem sich die Base durch Behandeln mit Barytwasser gewinnen lässt.

Das Berberin hat nach Perrins die Formel $C_{20}H_{17}NO_4$, welche durch die Untersuchungen von Hlasiwetz, v. Gilm, E. Schmidt und C. Schilbach bestätigt wurde und ist als ein Abkömmling des Isochinolin aufzufassen. Die aus wässriger Lösung krystallisirte Base enthält 6 Mol. Krystallwasser, von denen es bei 100° C. 4 Mol. verliert. Es bildet feine glänzende Nadeln und Prismen von gelber Farbe und bitterem Geschmack und schmilzt bei ca. 140° C. zu einer rothbraunen Harzmasse, kann bei höherer Temperatur sublimirt werden und reagirt neutral. Nach Reil und E. Schmidt löst es sich in Wasser bei einer Temperatur von 15° C. im Verhältniss von 1 : 500 und in Alkohol von 1 : 250, während W. Procter dasselbe in letzterem 1 %ig zu lösen vermochte. In kochendem Wasser ist das Berberin leicht löslich, schwer in Benzin und Schwefelkohlenstoff, ganz unlöslich in Aether und Petroläther. Die Lösungen reagiren neutral und sind optisch inactiv.

Von Interesse ist das Verhalten des Berberin gegen Kaliumpermanganat, das von Court, Schilbach und Friedrich Wilhelm auf Veranlassung von E. Schmidt studirt wurde. Hierbei ergaben sich höchst bemerkenswerthe Beziehungen des Berberin zu einem der wichtigsten Opiumalkaloide, nämlich dem Narcotin, was um so auffallender erscheinen muss, als diese beiden Pflanzenbasen weder durch ihr Vorkommen, noch ihr physiologisches Verhalten etwas Derartiges voraussetzen liessen. Ausserdem konnte eine nahe Verwandtschaft des Berberin mit dem in seiner physiologischen Wirkung von diesem gleichfalls sehr abweichenden Hydrastin und Canadin ermittelt werden, wie weiter unten bei Besprechung der letzteren dargethan werden soll.

Die Salze des Berberin, welche schon von Buchner, Fleitmann, Hlasiwetz u. A., am eingehendsten aber von E. Schmidt und seinen Schülern untersucht und beschrieben wurden, bilden meist goldgelbe, bitter schmeckende Krystalle, reagiren zum Theil neutral und sind in reinem Wasser leichter löslich, als in säurehaltigem. Aus sauren Lösungen wird das Alkaloid durch Ammoniak nicht gefällt, wohl aber durch Kalihydrat und zwar in braunen Harzklumpen.

Aus wässrigen, alkalisch reagirenden Lösungen geht das Berberin allmählig vollständig in Chloroform über, nachdem zuvor Beimengungen, durch welche die Reaction etwa gestört werden könnte, durch Ausschütteln mit Benzin aus saurer Lösung entfernt worden. Auf diesem Wege lassen sich noch 0,001 g Berberin in 100 ccm Harn nachweisen (Dragendorff). Auch durch Kohle kann das Alkaloid in wässrigen Lösungen niedergeschlagen und durch Weingeist der Kohle wieder entzogen werden.

Von den Reactionen des Berberin seien hier nur die von L. v. Hirschhausen als am geeignetsten zum Nachweis empfohlenen und einige wenige andere angeführt:

a) Lösungen schwefelsauren Berberins geben mit folgenden Reagentien Niederschläge:

1. Kaliumwismuthjodid giebt sofort einen massigen, orangerothen, amorphen Niederschlag. Grenze $^1/_{20}$ mg.

2. Kaliumquecksilberjodid giebt sofort einen starken, grünlichgelben, amorphen Niederschlag. Grenze $^1/_{20}$ mg.

3. Kaliumcadmiumjodid giebt sofort einen intensiv gelben, amorphen Niederschlag. Grenze $^1/_{20}$ mg.

4. Pikrinsäure giebt einen hellgelben, amorphen Niederschlag. Grenze $^1/_{100}$ mg.

5. Jodjodkalium. Die alkoholische Berberinlösung wird mit wässriger Jodjodkaliumlösung versetzt. Bei geringen Mengen des Reagens entsteht ein aus haarförmigen grünen Krystallen bestehender Niederschlag; bei Ueberschuss des Reagens bilden sich gelbbraune Krystalle. Grenze $^1/_{100}$ mg.

6. Chlorsaures Kali fällt aus Lösungen salzsauren Berberins einen gelben voluminösen Niederschlag (Dragendorff).

7. Phosphormolybdänsäure giebt einen gelben, amorphen Niederschlag; derselbe wird durch Ammoniak blau (Dragendorff).

b) Farbenreactionen.

1. Das Alkaloid wird in einigen Tropfen einer 33%igen Salzsäure gelöst und die Lösung mit 1 Tropfen Chlorwasser versetzt; es entsteht eine kirschrothe Färbung. Grenze 1/100 mg.

2. Schwefelsäure (40—50%) giebt mit Berberin in Substanz zuerst eine purpurrothe Färbung, die allmählich in Braun übergeht (A. B. Lyons).

2. Hydrastin $C_{21}H_{21}NO_6$.

Im Jahre 1851 entdeckte Durand in Philadelphia das Hydrastin in der Wurzel der Hydrastis canadensis, ohne es jedoch als chemisches Individuum zu charakterisiren. Erst J. D. Perrins, der sich im Jahre 1862 eingehender mit dem Studium jener Droge befasste und dabei auch das Hydrastin in den Bereich seiner Forschungen zog, erkannte in ihm ein neues Alkaloid und stellte das Picrat desselben in krystallinischem Zustande dar. Kurze Zeit darauf nahm F. Mahla in Chicago die Untersuchung aufs Neue auf und erhielt die Base in Form weisser, rhombischer Säulen, für welche er auch den Schmelzpunkt und eine Structurformel ermittelte, die indess beide durch spätere Untersuchungen modificirt worden sind. Von den Salzen stellte er das Chlorhydrat, die Gold- und die Platinverbindung her, welche, wie die meisten Salze des Hydrastin, colloid sind. Eine Reihe weiterer Beobachtungen stellte 20 Jahre später Frederick B. Power an, welcher constatirte, dass die Krystalle des Hydrastin wasserfrei, farblos und glänzend sind und bei 132° schmelzen. Nach den neuesten Untersuchungen von Deichmann liegt der Schmelzpunkt des absolut reinen Alkaloides bei 143°. Unter dem Einfluss höherer Temperaturen zersetzt es sich unter Entwickelung eines Carbolgeruches. Die geruchlose und bitter schmeckende Base ist in Wasser und Petroleumbenzin fast unlöslich, löslich dagegen in verdünnten Säuren, Chloroform, Aether, Alkohol und Benzol. Die Salze sind in Wasser leicht löslich. Power analysirte ferner das Sulfat und das Goldchloriddoppelsalz und stellte mit Flückiger's Beihülfe die specifische Drehung des Hydrastin auf —170° fest. Eingehendere chemische Untersuchungen über das Hydrastin und seine Derivate wurden durch M. Freund und W. Will im Jahre 1885 in Berlin begonnen und später von ersterem theils allein, theils in Gemeinschaft mit seinen Schülern fortgesetzt. Gleichzeitig mit diesen Forschern, aber unabhängig von ihnen, untersuchten Friedrich Wilhelm und L. Deichmann unter E. Schmidt das Hydrastin und seine Derivate, das bisher Bekannte durch neue interessante Thatsachen vervollständigend.

Nach den genannten Autoren wird das Hydrastin aus der Mutterdroge gewonnen, indem man die fein pulverisirte Wurzel mit Aether erschöpft und den Verdunstungsrückstand aus Alkohol umkrystallisirt. Man erhält alsdann schwach gelblich gefärbte, gut ausgebildete Krystalle, die dem rhombischen System angehören und den Charakter einer tertiären Base tragen. Sehr charakteristisch für diese ist ihr hohes Krystallisationsvermögen; so gelingt es nach Schmidt ohne Schwierigkeit, aus Essigäther Krystalle von der Grösse einer Wallnuss zu erzielen, während die Salze schlecht krystallisiren[1]).

---

[1]) Ausser dem schon von Power krystallinisch dargestellten Pikrat konnten bisher nur das Doppelsalz mit Zinnchlorür und das Hydrastinbitartarat von Merck in Krystallen gewonnen werden.

Den Untersuchungen von Eykmann zu Folge kommt dem Hydrastin die auch von Freund und Schmidt bestätigte Formel $C_{21}H_{21}NO_6$ zu und ist dieser Körper, ebenso wie das Berberin, als ein Abkömmling des Isochinolin aufzufassen.

Durch Reductionsmittel, als Kalilauge oder Wasserstoff in statu nascendi, wird das Hydrastin nicht verändert, wohl aber zerfällt es bei Behandlung mit oxydirenden Substanzen in Opiansäure und Hydrastinin, eine neue Base von der Formel $C_{11}H_{13}NO_3$. Durch dieses Verhalten ergiebt sich eine sehr auffallende Analogie zwischen dem Hydrastin und dem Narcotin ($C_{22}H_{23}NO_7$), welches durch Reductionsmittel ebenfalls unbeeinflusst bleibt, durch Oxydation mit Salpetersäure aber in zwei Substanzen gespalten wird, von denen die eine wiederum Opiansäure ist, während die andere sich in gleicher Weise als eine Base, und zwar als Cotarnin ($C_{12}H_{15}NO_4$) erweist[1]). Es differiren demnach Narcotin und Hydrastin, sowie Cotarnin und Hydrastinin um 1 CH_2O. Ausserdem bestehen zweifellose Beziehungen zwischen dem Hydrastin und dem Berberin, wie durch Friedrich Wilhelm dargethan worden, welcher durch fortgesetzte Oxydation des ersteren mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung, analog den von Court und Schilbach mit Berberin angestellten Untersuchungen, nachweisen konnte, dass das Hydrastin hierbei dieselben stickstofffreien Zersetzungsproducte liefert, wie jenes, nämlich Oxalsäure, Kohlensäureanhydrid und Hemipinsäure, und dass der wesentlichste auf diesem Wege beim Berberin gewonnene stickstoffhaltige Abkömmling, die Nicotinsäure, gleichfalls als Spaltungsproduct des Hydrastin vorkommt. Diese Thatsache ist um so auffallender, als die beiden Alkaloide sowohl in ihrem äusseren Aussehen und ihrem sonstigen chemischen Verhalten, als auch in ihren physiologischen Wirkungen erhebliche Unterschiede aufweisen.

Aus sauren wässrigen Lösungen lässt sich das Hydrastin zum grössten Theil durch Benzin ausschütteln, der Rest wird durch Chloroform aufgenommen. In Petroläther geht das Alkaloid aus saurer Lösung nicht über, daher kann eine solche zum Zweck der Reinigung zuvor mit Petroläther ausgeschüttelt werden.

Die chemischen Reactionen des Hydrastin wurden am eingehendsten von L. v. Hirschhausen in Dorpat unter Dragendorff untersucht und später von A. B. Lyons, Dioscoride Vitali u. A. vervollständigt. Ich gebe in Nachstehendem die charakteristischten derselben wieder.

a) In einem Tropfen verdünnter Salzsäure gelöstes Hydrastin giebt mit folgenden Reagentien Niederschläge.

1. Phosphormolybdänsäure: sofort hell weissgelber Niederschlag. Grenze 1/50 mg.
2. Phosphorwolframsäure: sofort rein weisser, käsiger Niederschlag. Grenze 1/50 mg.
3. Kaliumcadmiumjodid: sofort rein weisser, käsiger Niederschlag. Grenze 1/50 mg.
4. Kaliumwismuthjodid: sofort tief orangerother, amorpher Niederschlag. Grenze 1/20 mg.
5. Kaliumquecksilberjodid: sofort rein weisser, käsiger Niederschlag. Grenze 1/20 mg.
6. Jodjodkaliumlösung (wässrige): sofort sehr starker, tiefbrauner, flockiger Niederschlag. Grenze 1/100 mg.
7. Pikrinsäure: sofort starker, intensiv gelber, flockiger Niederschlag. Grenze 1/100 mg.
8. Gallusgerbsäure: sofort sehr starker, rein weisser, käsiger Niederschlag. Grenze 1/100 mg.

Ausserdem geben Fällungen:

Goldchlorid, Brombromkalium, Platinchlorid, saures chromsaures Kali, Zinnchlorür, Ferrocyankalium und Quecksilberchlorid.

b) Farbenreactionen.

1. Selensäure löst farblos, nach Zusatz von concentrirter Schwefelsäure entsteht eosinrothe Färbung, die bald in Gelb und Grün übergeht.

---

[1]) Cf. Wöhler, Liebig's Annalen der Chemie, Bd. 50, p. 25.

2. Fröhde's Reagens löst grünbraun, bei kleinen Mengen blassgrün.

3. Vanadinschwefelsäure löst schön hellroth. Diese Farbe geht bald in Orangeroth über und erblasst allmählig. Grenze $^1/_{50}$ mg.

4. Reine Schwefelsäure löst das reine Hydrastin mit schwach gelber Farbe, die beim Erhitzen in dunkles Violettblau übergeht.

5. Reine Salpetersäure löst das Alkaloid mit orangegelber Farbe. Bei Wasserzusatz scheidet sich ein harziger Rückstand ab und die Lösung zeigt schön blaue Fluorescenz[1]).

6. Löst man das Hydrastin in concentrirter Schwefelsäure und setzt darauf eine Spur Mangansuperoxyd hinzu, so tritt eine orangegelbe Färbung auf, welche in Kirschroth und schliesslich in Carminroth übergeht. Nach einiger Zeit wird die Mischung wieder blass orangegelb. (Charakteristisch zum Unterschied von Berberin und Strychnin.)

7. In Schwefelsäure gelöst giebt das Hydrastin bei Zusatz von Baryumhydrat oder Jodsäure carmoisinrothe Färbung, die in Orange übergeht.

8. Sulfomolybdänsäure giebt mit Hydrastin eine grüne, langsam in Braun übergehende und dann allmählig verschwindende Farbe. (Sehr charakteristisch.)

9. Setzt man zu einer Hydrastinlösung etwas verdünnte Schwefelsäure und darauf einige Tropfen einer Lösung von Kaliumpermanganat, so verschwindet sofort die durch den Permanganatzusatz bedingte Rothfärbung und es entsteht intensiv blaue Fluorescenz, die bei weiterem Zusatz der Chamäleonlösung wieder schwindet[2]).

10. Hydrastin oder ein Salz desselben in Schwefelsäure gelöst und mit einem Körnchen Kalisalpeter versetzt giebt eine rothviolette Färbung, deren Eintritt von Salzsäureentwickelung begleitet ist.

Zum Schluss seien noch einige interessante Hydrastinreactionen angeführt, auf die E. Schmidt hinweist, da sie eine Aehnlichkeit mit den Reactionen auf Morphin zeigen: „Geringe Mengen Hydrastin mit concentrirter Schwefelsäure verrieben und mit etwas basisch Wismuthnitrat bestreut, rufen eine rothbraune, sehr rasch in Schwarzbraun übergehende Färbung des aufgestreuten Wismuthnitrats hervor. (Aehnlichkeit mit der von Flückiger angegebenen Morphinreaction.) Auch in dem Verhalten gegen Titansäure enthaltende Schwefelsäure, gegen Jodsäure und gegen Eisenchlorid enthaltende Ferricyankaliumlösung lässt sich eine Aehnlichkeit zwischen Morphin und Hydrastin nicht verkennen. Eine Verwechslung beider Basen ist jedoch ausgeschlossen, da Hydrastin mit dem Fröhde'schen Reagens sowie bei der Husemann'schen Reaction keine besonders charakteristischen Färbungen liefert.“ Von besonderem medicinischen Interesse ist, dass auch physiologische Beziehungen zwischen Hydrastin und den Opiumbasen herausgefunden worden sind. Hans Meyer[3]) z. B. stellt drei Gruppen der Opiumbasen auf und ordnet auch das Hydrastin in dieselben folgendermassen ein:

1. Morphingruppe:	2. Codeïngruppe:	3. Protopingruppe:
Chelidonin	Papaverin	Protopin
α-Homochelidonin	Codeïn	β-Homochelidonin
Morphin.	Laudanosin	Cryptopin.
	Narcotin	
	Hydrocotarnin	
	Sanguinarin	
	Thebaïn	
	Laudanin	
	Hydrastin.	

3. Hydrastinin $C_{11}H_{13}NO_3$.

Während das Hydrastin schon in der Mitte dieses Jahrhunderts ein Gegenstand chemischer Untersuchungen war, entdeckte Fr. B. Power zuerst im Jahre 1886 in der Wurzel der Hydrastis canadensis einen Stoff, der sich durch starke Fluorescenz auszeichnete und sprach die

[1]) Durch Bildung von Hydrastinin!

[2]) Durch Bildung von Oxyhydrastinin!

[3]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 29, 1892.

Vermuthung aus, dass es sich hier um ein Oxyhydrastin handle. Bald darauf (22. Nov. 1886) machte W. Will in einem Vortrage in der deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin nähere Mittheilungen über diesen Körper, der in der Folgezeit von M. Freund und seinen Schülern noch eingehenderen chemischen Untersuchungen unterworfen wurde. Durch diese Autoren wird die Vermuthung Power's, dass es sich um ein Oxydationsproduct des Hydrastin handle, bestätigt und diesem der Name Hydrastinin beigelegt. Es ergab sich nämlich, dass das Hydrastin beim Behandeln mit oxydirenden Substanzen in Opiansäure und Hydrastinin zerfällt, nach der Formel:

$$C_{21}H_{21}NO_6 + O + H_2O = \underset{\text{Opiansäure.}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Hydrastinin.}}{C_{11}H_{13}NO_3}$$

Das Hydrastinin ist eine Base, welche als Methylenäther des Brenzcatechins aufzufassen ist, in welchem zwei Kernwasserstoffatome ersetzt sind. Von den beiden Substituenden, welche sich in Orthostellung befinden, ist der eine die Gruppe $CH_2 - CH_2 - NH . CH_3$, der andere eine Aldehydgruppe. Es ergiebt sich demnach folgende Structurformel:

```
      O
    /   \   /\      — CHO
CH2      |C6H2|
    \   /   \/      — CH2.CH2.NH.CH3.
      O
```

In reinem Zustande erscheint die Base vollkommen weiss und krystallinisch, schmilzt bei 116—117° und erweicht, längere Zeit auf 100° erhitzt, zu einer zähen, braungefärbten Flüssigkeit. Sie enthält 1 Mol. H_2O so fest gebunden, dass sie dasselbe beim Umkrystallisiren aus wasserfreien Lösungsmitteln nicht abgiebt. Die Salze enthalten 1 Mol. H_2O weniger als die Base.

Das Hydrastinin ist in Alkohol, Aether und Chloroform leicht löslich, schwerer in warmem Wasser.

Beim Kochen mit Kalilauge zerfällt das Hydrastinin in zwei neue Körper, das Hydrohydrastinin und das Oxyhydrastinin. Diese Reaction kann, wenn dem Hydrastinin die seinen Salzen entsprechende Formel $C_{11}H_{11}NO_2$ zu Grunde gelegt wird, in folgender Weise interpretirt werden:

$$2\,C_{11}H_{11}NO_2 + H_2O = \underset{\text{Hydrohydrastinin.}}{C_{11}H_{13}NO_2} + \underset{\text{Oxyhydrastinin.}}{C_{11}H_{11}NO_2}$$

Das Hydrohydrastinin ist eine starke Base, die bei 66° schmilzt und mit den Halogenwasserstoffen, sowie einigen anderen Körpern (Platin, Chrom etc.) schön krystallisirende Salze bildet, das Oxyhydrastinin dagegen, welches aus Ligroïn in fächerartig gruppirten, bei 97—98° schmelzenden Nadeln krystallisirt, ist eine schwache Base, deren Salze sehr unbeständig sind und schon durch Zusatz von Wasser oder Alkohol zerlegt werden.

Vergleicht man diese drei Körper, das Hydrastin, das Hydrohydrastinin und das Oxyhydrastinin mit einander, so rechtfertigt es sich, das erstere als ein Aldehyd aufzufassen, das Hydrohydrastinin aber als einen diesem entsprechenden Alkohol, während das Oxyhydrastinin als eine Säure betrachtet werden kann[1]).

Mit den Halogenwasserstoffen, mit Schwefelsäure, Phosphorsäure und Oxalsäure bildet das Hydrastinin leichtlösliche Salze, schwerer lösliche mit Chromsäure, Ferro- und Ferricyanwasserstoffsäure. Platinchlorid und Goldchlorid bilden in verdünnten Lösungen von salzsaurem Hydrastinin schön krystallisirende Doppelsalze.

Von diesen Salzen beansprucht das salzsaure Hydrastinin besonderes Interesse, da dieses sowohl bei den bisher angestellten pharmacologischen Untersuchungen, als auch therapeutisch ausschliesslich in Anwendung gekommen ist. Dasselbe hat die Formel $C_{11}H_{11}NO_2 . HCl$, krystallisirt in schwach gelblich gefärbten Nadeln von intensiv bitterem Geschmack, verliert, auf 100° erhitzt, kein

[1]) Ob letztgenannter Körper auch sauer reagirt, ist mir unbekannt.

Krystallwasser mehr und schmilzt bei 205—208° unter Zersetzung. Das Salz ist in Wasser und Alkohol leicht und vollkommen löslich (nach Archangelsky bis zu 50%), die wässrige Lösung ist gelb gefärbt, zeigt intensiv blaue Fluorescenz, reagirt neutral und ist optisch activ.

Reactionen des Hydrastinin.

Diosc. Vitali stellte einige Farbenreactionen mit dem Hydrastinin an, die hier Platz finden mögen:

1. Das Hydrastinin oder seine Salze geben beim Uebergiessen mit Schwefelsäure eine gelbe Farbe, welche beim Umrühren nicht verändert wird. Fügt man einen kleinen Salpeterkrystall hinzu, so entsteht eine mehr weniger intensive braungelbe Farbe, deren Intensität von der Menge des vorhandenen Alkaloides abhängt. — Diese Farbe wird beim Verdünnen mit Wasser nicht zerstört.

2. Behandelt man ein Hydrastininkrystall mit Salpetersäure, so entsteht eine gelbe Farbe; beim Erhitzen und Abdampfen bei gelinder Wärme bleibt dieselbe bestehen, wird aber beim Erkalten des Rückstandes durch alkoholische Kalilauge braungelb und hinterlässt nach dem Verdampfen des Alkohols eine grünbraune Masse. Wird dieser erkaltete Rückstand mit Schwefelsäure behandelt, so entsteht eine tief violette Farbe.

Weitere chemische Reactionen stellte ich mit dem mir zu Gebote stehenden salzsauren Salze an und theile die Ergebnisse meiner Untersuchungen weiter unten mit.

4. Canadin $C_{20}H_{21}NO_4$.

Während das Berberin und das Hydrastin schon seit vielen Decennien als Bestandtheile des Rhizoms von Hydrastis canadensis bekannt waren, hatte sich ein drittes darin präformirt enthaltenes Alkaloid bis in den Anfang der siebziger Jahre der wissenschaftlichen Forschung entzogen. Da entdeckte A. K. Hale (Michigan) im Jahre 1873 in der Mutterlauge des Hydrastin eine neue Base, die er Canadin nannte. Bald darauf (1875) bestätigte John C. Burt diese Entdeckung und stellte mit dem zunächst noch unrein gewonnenen Körper einige Reactionen an, wobei er nachwies, dass derselbe Stickstoff enthalten müsse. Eine neue Bestätigung für die Anwesenheit dieses dritten Alkaloides in der Hydrastis canadensis erbrachte 3 Jahre später Hermann Lerchen und schlug für dasselbe den Namen Xanthopuccin, mit Bezug auf Yellow Puccoon, vor, der aber später als unpassend wieder beseitigt wurde, da weder die Base noch ihre Salze gelb aussehen. Lloyd dagegen und Power vermochten selbst bei Verarbeitung vieler Tausende von Pfunden der Pflanze keine Spur von Canadin zu entdecken. Nun ruhte die Erforschung des Canadin wiederum längere Zeit, bis E. Schmidt der Frage aufs Neue näher trat und theils mit seinem Schüler Friedr. Wilhelm und Ludwig Deichmann, theils auch allein chemische Untersuchungen mit genannter Base anstellen liess. Während ersterer das Canadin aus der Mutterdroge nur in geringen Quantitäten zu isoliren vermochte, experimentirte Deichmann mit einem von E. Merck in Darmstadt hergestellten Präparate. Ich folge im Nachstehenden den Angaben von Schmidt und seinen Schülern.

Das reine Canadin krystallisirt aus verdünntem Alkohol in schneeweissen, feinen, seideglänzenden Nadeln, die sich, dem Licht ausgesetzt, gelblich verfärben, vollkommen geruch- und geschmacklos sind, auf 100° C. erhitzt, kein Krystallwasser mehr abgeben und bei 134° C. schmelzen. In Wasser sind dieselben vollkommen

unlöslich, leicht löslich dagegen in Benzol, etwas weniger leicht in Alkohol, Aether, Essigäther, Aceton, Chloroform, Methylalkohol, schwer in Petroläther. Die Lösungen des Canadins sind optisch activ und drehen die Schwingungsebene des polarisirten Lichtstrahls nach links.

Das Canadin ist eine tertiäre Base; Deichmann hat die Formel $C_{21}H_{21}NO_4$ aufgestellt; nach Schmidt ist jedoch $C_{20}H_{21}NO_4$ die richtige. Der Structur nach ist das Canadin nicht als ein Dihydromethylberberin anzusprechen, wie Deichmann meinte, sondern als Tetrahydroberberin, welches mit Hydroberberin isomer ist und zwei Methoxylgruppen enthält. Durch Oxydationsmittel wird das Canadin vollständig zerstört, wobei es in Oxalsäure und harzartige Massen zerfällt.

Seiner Zusammensetzung und seinen Eigenschaften nach zeigt das Canadin nach Schmidt eine gewisse Aehnlichkeit mit einem Alkaloide, welches F. Adermann[1]) aus den Knollen der Corydalis cava isolirt und als „hydroberberinartiges Alkaloid“ bezeichnet hat. Es hat die Formel $C_{21}H_{23}NO_4$. Nach den Untersuchungen von J. Dobbie und A. Lauder[2]) ist letztere Base jedoch identisch mit dem Corydalin, welchem diese Forscher die Formel $C_{22}H_{29}NO_4$ zuertheilen. Von einer Identität von Corydalin und Canadin kann — selbst abgesehen von der Verschiedenheit der Formel — nicht die Rede sein, da das Corydalin vier, das Canadin dagegen, wie schon erwähnt wurde, nur zwei Methoxylgruppen ($O.CH_3$) enthält. Nichtsdestoweniger möchte ich die nachstehenden Bemerkungen nicht für ganz überflüssig halten.

Die Alkaloide der Knollen von Corydalis cava sind 1888 auf E. Schmidt's Veranlassung von C. Noelle untersucht worden. Es gelang damals, drei gut krystallisirende Basen aus dieser Droge zu isoliren, von denen das eine bei 134 bis 135° C., das zweite bei 199° C. und das dritte bei 218° C. schmolz. Unabhängig davon haben Dobbie und Lauder, sowie E. Merck, M. Freund und Josephy dieselben Basen beschrieben. Noelle ist an der Vollendung seiner Arbeit durch den Tod verhindert worden. Von diesen Basen zeigt die erste, welche Dobbie und Lauder als Corydalin bezeichnen, eine gewisse Aehnlichkeit mit Canadin. Lässt schon das Verhalten beider Alkaloide am Licht eine solche erkennen, indem bei beiden Gelbfärbung eintritt, so tritt dieselbe in noch viel bemerkenswertherem Grade bei der Einwirkung von Jod auf. Versetzt man nämlich die vollständig farblose alkoholische Lösung des Corydalins tropfenweise mit alkoholischer Jodlösung, so verschwindet die braune Färbung der letzteren vollständig, indem die letztere sich rein citronengelb färbt und eine saure Reaction annimmt. Beim längeren Stehen scheiden sich alsdann aus dieser Flüssigkeit intensiv gelb gefärbte Krystalle eines Hydrojodids ab, welche in der Farbe und in dem Verhalten an das Berberinhydrojodid erinnern. Diese Umwandlung des farblosen Corydalins in dieses gelbe Hydrojodid erfolgt vollständiger, wenn die alkoholische Lösung desselben mehrere Stunden lang mit Jod im Ueberschuss auf 100° C. erhitzt und das hierdurch gebildete Perjodid alsdann mit Schwefelwasserstoff versetzt wird. Das Canadin wird unter den gleichen Bedingungen in jodwasserstoffsaures Berberin übergeführt. Da das Canadin zwei, das Corydalin nach Dobbie und Lauder aber vier Methoxylgruppen enthält, so ist, unter Berücksichtigung der von Dobbie und Lauder, sowie von Freund und Josephy aufgestellten Formel der letzteren Base, sowie unter Berücksichtigung der Aehnlichkeit derselben im Verhalten gegen Jod mit dem Canadin die Möglichkeit vorhanden, dass das Corydalin zum Canadin und Berberin in naher chemischer Beziehung steht. Prof. Kobert fand auch in Bezug auf die Wirkung Aehnlichkeit zwischen Corydalin und Canadin.

Von den Salzen des Canadins stellte Deichmann dar: das chlorwasserstoffsaure, schwefelsaure und salpetersaure Canadin, ferner die Platinchlorid- und Goldchloridverbindung, sowie das Canadinjodid, -methyljodid und -äthylchlorid. Diese Salze zeichnen sich dadurch aus, dass sie in Wasser und Alkohol schwerlöslich sind; nur das Sulfat ist in Wasser leicht löslich, wenig löslich in Alkohol, Aether, unlöslich in Aether, Essigäther und Chloroform. Bei Zusatz von Ammoniak in schwachem Ueberschuss zu den Lösungen der Canadinsalze scheidet sich die Base krystallinisch weiss aus, fügt man jedoch Ammoniak in starkem Ueberschuss auf einmal hinzu, so bilden sich momentan feste, hellgelbe, harzartige, amorphe Massen, die, in Alkohol gelöst, sich nach Wasserzusatz wieder krystallinisch ausscheiden.

---

[1]) Inaug.-Dissert. Dorpat 1890.

[2]) Chem. Centralbl. 1892, Bd. II, p. 220.

Reactionen des Canadin.

Die von Deichmann mit dem Canadin angestellten Farbenreactionen, die ich nachgeprüft habe und deren Richtigkeit ich bestätigen kann, sind folgende:

1. Vanadinschwefelsäure bewirkt anfangs eine Bräunung, alsdann ein Verblassen. Nach einigem Stehen bildet sich ein brauner Niederschlag in milchig getrübter Flüssigkeit.

2. Concentrirte Salpetersäure lässt sofort unter lebhaftem Aufbrausen ein rothbraunes Oxydationsproduct entstehen.

3. Concentrirte Schwefelsäure löst farblos nach schnell vorübergehender grünlicher Verfärbung. Nach einiger Zeit entsteht eine milchige Trübung.

4. Erdmann's Reagens löst farblos.

5. Fröhde's Reagens ruft sofort eine olivengrüne Verfärbung hervor, die allmählig in Hellbraun übergeht.

Ausserdem verhält sich das Canadin zu einer Ferricyankalium in Spuren enthaltenden verdünnten Eisenchloridlösung und zu concentrirter Schwefelsäure mit aufgeschütteltem Basisch-Wismuthnitrat ähnlich wie Morphin, wie dieses auch beim Berberin zur Beobachtung gelangte und nach Deichmann auch für Hydrastin und seine Salze zutreffen soll. Auch ist das Canadin, ebenso wie Morphin, im Stande, aus Jodsäure Jod freizumachen, freilich in weit geringerem Masse.

Da die Alkaloidreactionen mit Canadin nicht gemacht worden sind und ebenso Ausschüttelungsversuche noch fehlen, so habe ich solche mit einem von Merck-Darmstadt bezogenen salzsauren Salze angestellt und theile meine Resultate weiter unten mit.

III. Pharmakologische Untersuchungen über die Hydrastis und ihre Alkaloide[1]).

1. Extract aus Hydrastis canadensis.

Die ersten experimentellen Untersuchungen über die physiologische Wirkungsweise der Hydrastis canadensis stellte Leopold Fellner (1884—85) im Laboratorium des Prof. Basch in Wien an, wobei er das therapeutisch vielfach in Anwendung gezogene Extract. fluid. aquos. Hydrast. canad. seinen Beobachtungen zu Grunde legte. Seine durch Experimente an Hunden und Kaninchen gewonnenen Resultate sind kurz zusammengefasst folgende:

1. Das Mittel bewirkt in kleinen Dosen eine Blutdrucksteigerung, bedingt durch Contractionen im Gefässsystem in Folge von Reizung der Gefässnervencentra. Grosse Gaben oder wiederholte kleine veranlassen anfangs ein Steigen, dann ein Sinken des Blutdruckes, indem nun durch Lähmung der vasomotorischen Centra eine Erweiterung der Gefässe eintritt. Die Contractionen, resp. die Erschlaffung der Gefässe erfolgt in allen Gefässterritorien, hauptsächlich aber innerhalb der vom Splanchnicus innervirten Gebiete. Die Hydrastis ist mithin ein Gefässgift.

2. Parallel der Blutdrucksteigerung geht eine Pulsverlangsamung, zu der sich bei grösseren Dosen Aenderungen in der Rhythmik der Herzcontractionen gesellen. Es treten Pulsus bigeminus, trigeminus, Arrhythmie, langandauernde Herzstillstände ein und endlich erfolgt der Tod. Die Pulsverlangsamung ist theilweise abhängig von der Blutdrucksteigerung, theilweise jedoch Folge von Vagusreizung

[1]) Die für dieses Kapitel benutzte Literatur umfasst die Nr. 79—104 des Literaturverzeichnisses.

und einer directen Einwirkung der Hydrastis auf das Herz, resp. die in demselben gelegenen Nervencentra. Die Hydrastis ist also ein Herzgift.

3. Gleichzeitig mit der Blutdrucksteigerung erfolgt eine kräftige Contraction des ganzen Genitalschlauches und oft auch der Ligg. rotunda, verbunden mit Contractionen der Blutgefässe des Uterus, während mit jeder Senkung des Blutdruckes der Genitalschlauch erschlafft und die Blutgefässe desselben sich erweitern. Aehnliche Erscheinungen lassen sich auch am Darm beobachten. Die Hydrastis bringt also sowohl die Uterusmuskulatur als auch die Blutgefässe desselben zur Contraction resp. zur Erschlaffung.

Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet wurden ein paar Jahre später von Shiwopiszeff in Moskau angestellt, der sich im Allgemeinen Fellner anschliesst, in einigen wesentlichen Punkten jedoch von diesem abweicht.

Nach diesem Autor ruft die Hydrastis bei Kaltblütern tetanische Zuckungen hervor, welche nach einiger Zeit einem Zustande der Lähmung weichen. Die Herzaction ist bedeutend verlangsamt.

Bei Warmblütern treten ebenfalls Zuckungen der Extremitäten auf, begleitet von heftigem Zittern des ganzen Körpers, wobei hochgradige Pulsbeschleunigung besteht, bedingt durch centrale Vaguslähmung. Der Blutdruck sinkt bei allen Dosen ohne vorheriges Ansteigen, und dieses kommt zu Stande durch eine lähmende Wirkung des Mittels auf die vasomotorischen Centra, besonders im Gebiet des Splanchnicus. Auch auf das Athmungscentrum wirkt die Hydrastis lähmend ein, wodurch die Respiration oberflächlich und verlangsamt wird.

Die Erscheinung einer erhöhten Darmperistaltik unter dem Einfluss der Hydrastis canadensis ergab sich nur dann, wenn der Darm in situ zur Beobachtung gelangte, nicht aber an einer isolirten und künstlich durchströmten Darmschlinge, woraus hervorgeht, dass die Verstärkung der Darmbewegungen nicht von einer directen Einwirkung des Mittels auf die in der Darmwand gelegenen nervösen Elemente herrührt, sondern auf eine Erregung der den Darm beeinflussenden Centralorgane zurückzuführen ist.

Am graviden und puerperalen Uterus ruft die Hydrastis lebhafte Contractionen hervor, so dass es mit Hülfe grösserer Dosen gelingt, bei Thieren in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft Frühgeburt zu erzielen. Auch am virginalen Uterus treten Contractionen auf, doch sind diese bedeutend schwächer. Die Wirkung kommt zu Stande durch Reizung des im Rückenmark gelegenen Centrums für die Uterusbewegung, während die Muskulatur des Organs und die peripheren nervösen Apparate desselben durch das Mittel unbeeinflusst bleiben. Wahrscheinlich sind ausserdem noch vasomotorische Momente für das Zustandekommen der Uteruscontractionen durch Hydrastis verantwortlich zu machen.

Vergleicht man nun die durch Fellner und Shiwopiszeff gewonnenen Resultate, so zeigt sich vor Allem, dass die Ansichten dieser beiden Forscher in der wichtigen Frage über die Wirkung der Hydrastis auf Herz und Blutdruck wesentlich von einander abweichen. Während nämlich Fellner bei kleinen Dosen eine Pulsverlangsamung zu constatiren vermochte, begleitet von einem nicht unbedeutenden Ansteigen des Blutdruckes, und erst bei grösseren, schon als toxisch zu bezeichnenden Gaben Beschleunigung des Pulses und Sinken des Blutdruckes fand, will Shiwopiszeff nur die letztgenannten Erscheinungen bei allen Dosen beobachtet haben. Wäre dem so, so müsste eine therapeutische Verwendung des Mittels a priori ausgeschlossen und dasselbe als rein toxisch wirkend aus dem Arzneischatze verbannt werden, zumal eine prompte Wirkung auf den Uterus nach Shiwopiszeff nur bei grösseren Gaben zu Stande kommen soll. Die günstigen und ohne störende Nebeneinwirkung beobachteten therapeutischen Erfolge widersprechen dem aber

durchaus. Erwägt man nun noch den Umstand, dass das Hydrastin, als das am stärksten wirkende Alkaloid aus der Droge, in kleinen Dosen zweifellos eine Steigerung des Blutdruckes bedingt, keine der in der Hydrastis enthaltenen wirksamen Substanzen dagegen unter sonst gleichen Verhältnissen ein Sinken desselben zur Folge hat, so dürfte wohl die Annahme berechtigt erscheinen, dass Shiwopiszeff bei seinen Experimenten mit zu grossen Dosen gearbeitet hat und daher nur das Stadium der Lähmung des Vagus sowohl, als des vasomotorischen Centrums beobachten konnte, das Reizstadium dagegen übersah. Vergleicht man darauf hin die von den beiden genannten Autoren injicirten Mengen des Fluidextractes, so ergiebt sich denn auch die Thatsache, dass Shiwopiszeff pro Kilo Thier 0,23—0,50 g verbrauchte, Fellner dagegen 5—6 Theilstriche einer Pravazspritze pro Hund als „kleine Dose" bezeichnet und sogar 1—½ Theilstrich genügend fand, um ein Austeigen des Blutdruckes über die Ausgangshöhe zu erzielen. Schwerer zu entscheiden ist aus der Literatur die Frage nach der Ursache der durch das Mittel bedingten Uteruscontractionen; doch wird, sollte man a priori meinen, wohl auch hier eine specifische Hydrastinwirkung zur Geltung kommen und somit eine Beeinflussung nur des im Rückenmark gelegenen Centrums für die Bewegungen der Gebärmutter massgebend sein. Eine directe Reizung der Uterusmusculatur, wie Fellner annimmt, erscheint zum Mindesten unwahrscheinlich, zumal wir bisher kein Mittel kennen, welches mit Sicherheit eine derartige Wirkung entfaltet, ohne gleichzeitig auf die Musculatur der verschiedensten Organe energisch reizend einzuwirken.

Eine von Mokejew in St. Petersburg kürzlich ausgeführte Arbeit, welche sich mit der Einwirkung des Fluidextractes auf Blutdruck und Drüsen beschäftigt, war mir leider nicht zugängig.

2. Berberin.

Als das älteste der uns beschäftigenden Alkaloide hatte das Berberin schon früh das Interesse der Therapeuten wachgerufen und bereits im ersten Dritttheil dieses Jahrhunderts finden wir es in der Reihe der zu Heilzwecken angewandten Stoffe, namentlich in Italien, mehrfach erwähnt. Die physiologische Wirkung des Berberin auf den gesunden menschlichen Organismus erprobte wohl zuerst Buchner an sich selbst und fand, dass es in Dosen von 0,20—0,60 g den Appetit reize, in grösseren Gaben aber (1,0—1,25 g) breiige Stühle ohne Leibschmerz hervorrufe. L. Koch, Wibmer, Herberger und Wühr konnten diese Angaben im Allgemeinen bestätigen, während Reil in kleinen Dosen eine tonisirende und den Stuhl anhaltende Wirkung fand. Buchheim und Jablonowski in Dorpat konnten nach Einnahme von Berberin. sulfuric. in Pulverform bis zu 1,50 g ausser einem Wärmegefühl im Magen, das sich zu brennenden, ausstrahlenden Schmerzen steigerte, um dann allmählig wieder an Intensität abzunehmen und zu verschwinden, nichts Wesentliches constatiren, und Berg sowie Macchiavelli fanden es ganz wirkungslos. Die ersten weiter gehenden pharmakologischen Arbeiten über das Berberin stammen aus dem Anfang der fünfziger Jahre, wo es durch C. Ph. Falck und Guenste auf seine physiologischen Wirkungen hin näher geprüft wurde.

Diese Autoren fanden bei Versuchen an Warmblütern, dass nach Application grösserer Dosen per os vorübergehendes Zittern und Durchfall eintrat, begleitet von Appetitlosigkeit; auch wurde in einigen Fällen Erbrechen beobachtet. Parallel den genannten Erscheinungen zeigten sich Beschleunigung und Unregelmässigkeit des Pulses, Erschwerung der Respiration, allgemeine Entkräftung und nach einiger Zeit ein bedeutender Gewichtsverlust, worauf allmählig wieder völlige Restitution eintrat. Ein letaler Ausgang kam bei innerer Darreichung von Berberin nie zur Beobachtung. Wurde das Mittel subcutan in kleinen Dosen (0,10 g pro Kaninchen) angewandt, so traten die ersten Vergiftungssymptome nach Verlauf von 3 Stunden auf. Diese äusserten sich in Niedergeschlagenheit, Respirationsstörungen (anfangs frequente und tiefe, späterhin kurze und oberflächliche Athmung), Beschleunigung der Herzthätigkeit, sowie Zittern der Extremitäten, insbesondere der hinteren. Der Stuhl war von normaler Consistenz. Bei fortschreitender Schwäche stellte sich dann bald eine völlige Paralyse der hinteren Extremitäten ein, die Sensibilität erwies sich als herabgesetzt und unter convulsivischen Zuckungen und hochgradiger Dyspnöe erfolgte nach 30—40 Stunden der Tod. — Frühzeitig wurde Mydriasis in geringem Grade beobachtet und kurz vor dem Exitus stellte sich oft starke Salivation und Epiphora ein. Nach grösseren subcutanen Dosen (0,50—1,0 g pro Kaninchen) kamen im Ganzen dieselben Vergiftungserscheinungen zur Beobachtung, nur traten dieselben unmittelbar nach der Injection auf, verliefen stürmischer und führten in kürzerer Zeit (1 Stunde) zum Tode. Intravenöse Injectionen von 188 ccm einer schwachen Lösung salzsauren Berberins riefen bei einem Hunde allgemeinen Tremor, mehrmaliges Erbrechen und einige dünne Stühle hervor. Die Pulsfrequenz war erhöht, die Respiration beschleunigt, das Allgemeinbefinden hochgradig gestört, die hinteren Extremitäten paretisch und die Pupillen erweitert. Die im Rectum gemessene Temperatur zeigte eine Steigerung um $0{,}6^{0}$ C. Nach Verlauf von 24 Stunden trat völlige Restitution ein.

Die Section der mit Berberin vergifteten Thiere ergab bei allen: venöse Hyperämie der Unterleibsorgane und der Lungen, welche auch Randemphysem und Extravasate zeigten. Das Herz war namentlich rechts mit dunklem Blut gefüllt, der Darm stark contrahirt und in zwei Fällen (ein Hund und ein Kaninchen) auch die Milz verkleinert (!). Magen und Gehirn weisen nichts Abnormes auf. Bei den durch subcutane Application von Berberin getödteten Kaninchen fand sich an der Injectionsstelle Hyperämie und plastische Exsudation, sowie eine Gelbfärbung in weitem Umkreise.

Neuere Untersuchungen über das Berberin verdanken wir den Italienern Antonio Curci und Pio Marfori, sowie Julius Köhler, L. Fellner und M. A. Schurinoff. Es sei mir gestattet, in Folgendem die von genannten Autoren gewonnenen Resultate in Kürze wiederzugeben.

Curci experimentirte mit schwefelsaurem und salzsaurem Berberin und fand, dass ersteres in 1%iger Lösung einen Einfluss auf die Bewegungsfähigkeit von Bacterien ausübt und rothe sowohl als weisse Blutkörperchen zu zerstören vermag. Die rothen Blutkörperchen liessen unter dem Einfluss des Berberins eine körnige Veränderung ihrer Structur erkennen, wobei der Kern deutlich hervortrat und die ganze Zelle eine Verkleinerung erfuhr. Die Leucocyten verkleinerten sich ebenfalls, wurden körnig und verloren ihre amöboide Bewegung. Diese Erscheinungen wurden beobachtet sowohl bei Injection des Mittels direct in eine Vene, als auch bei Application auf zartere Körpertheile, wie Zunge und Mesenterium von Fröschen. In letzterem Falle „bedingt Berberin. sulfuric.-Lösung Stillstand des Kreislaufes in den der Application zunächst befindlichen Capillaren, später auch in den Arterien und Venen, ohne dass eine Contraction der Gefässwandungen nachweisbar ist“, vielmehr liess sich oft eine colossale Erweiterung derselben constatiren. Die quergestreifte Muskulatur wird durch Berberinsulfat gleichfalls verändert. Es zeigt sich ein deutlicheres Hervortreten der Querstreifung, die Muskelfaser scheint anzuschwellen und weist deutliche, in Zwischenräumen auftretende knotige Anschwellungen auf.

Subcutan bei Warmblütern angewandt, ruft das Berberin. sulfuric. Oedem, Blutextravasation und Thrombose in Gefässen hervor, bei mehrfacher Wiederholung Hyperplasie und lederartige Induration des Bindegewebes. Directe In-

jectionen in den Darm bewirken sogleich eine Zusammenziehung des Lumens auf $^1/_{10}$, Vermehrung der Schleimsecretion und Entleerung des Inhaltes. (Ref. nach Husemann.)

Mit Berberin. hydrochlor. angestellte Versuche ergaben eine Erniedrigung des arteriellen Blutdruckes, Beschleunigung der Herzthätigkeit und anfangs eine Zunahme der Respirationsfrequenz, später eine Verminderung derselben. Das Sinken des Blutdruckes ist abhängig von einer Lähmung des vasomotorischen Apparates, sowohl des centralen, als auch des peripheren. Gleichzeitig machte sich eine allgemeine Mattigkeit der Versuchsthiere bemerkbar, es trat Durchfall ein und die Temperatur sank. Der Tod erfolgte schliesslich durch Respirationslähmung. Bei längere Zeit fortgesetzter subcutaner Application des Mittels wurde parenchymatöse Nephritis beobachtet. — Eine Einwirkung auf die Milz, wie sie von Falck und Günste gesehen und auch von einigen Therapeuten (vergl. das folgende Capitel) betont worden, konnte Curci nicht bestätigen.

Die tödtliche Dosis bei subcutaner Anwendung beträgt für den Frosch 0,02, für Kaninchen 0,10 g. Durch Einführung des Giftes per os konnte auch bei grossen Dosen keine letale Wirkung erzielt werden.

Die Ausscheidung des Berberins aus dem Organismus geht sehr langsam vor sich und erfolgt hauptsächlich durch die Nieren, zum Theil durch den Darm und vielleicht auch durch die Galle. (Ref. nach Schurinoff.)

Auf Veranlassung von L. Lewin in Berlin untersuchte Julius Köhler (1883) ein von der Firma Parke, Davis & Co. in Detroit (Michigan) geliefertes Berberinhydrochlorat [1]).

Er stellte durch Versuche extra corpus fest, dass dieses im Stande sei, Gährungsvorgänge zu verhindern, woraus er den Schluss zieht, dass die von den Therapeuten angegebene Wirkung des Berberins auf Magen- und Darmaffectionen, die mit Zersetzungen einhergehen, in seinem antifermentativen Verhalten zu suchen sei. Auch auf den Verdauungsprocess der Nahrung wirkt das Berberin. hydrochlor. in grossen Dosen entschieden hemmend ein, während geringe Mengen dieses Präparates, namentlich in wässriger Lösung, sich als wirkungslos erwiesen, wie aus ebenfalls extra corpus angestellten Versuchen hervorging.

Entsprechend den Curci'schen Untersuchungen über die Einwirkung des Berberins auf Zunge und Mesenterium von Fröschen wurden auch von Köhler Versuche angestellt, und er fand, dass die Gefässe unter dem Einfluss einer „gesättigten" Berberinlösung anfangs zusammenschrumpften, darauf aber „trat plötzlich eine enorme Erweiterung derselben ein mit sichtbaren weissen Blutkörperchen am Randstrom und im daneben liegenden Gewebe. Bei wiederholtem Zusatz von Berberinlösung war eine noch stärkere Erweiterung zu bemerken", worauf nach einiger Zeit vollkommene Stase mit Erweiterung der Gefässe ad maximum zur Beobachtung gelangte. Köhler glaubt zur Erklärung dieser Vorgänge von einer Beeinflussung der Vasomotoren durch das Berberin absehen zu dürfen und meint, dass dieses sich in seiner Wirkung analog dem Tannin verhalte, bei welchem Lewin auf ähnliche Verhältnisse aufmerksam gemacht hat, wir also berechtigt seien, das Berberin als ein wirkliches Adstringens aufzufassen.

Aus dem Organismus ausgeschieden wird das Berberin sowohl durch den Harn, als auch durch die Fäces, wie schon aus der intensiv gelben Verfärbung letzterer hervorgeht.

Anschliessend hieran sei einiger Versuche Erwähnung gethan, die Carl Berg und Hirschhausen in Dorpat anstellten, um zu ermitteln, auf welchem Wege das Berberin den thierischen Organismus verlasse.

Ersterer nahm an verschiedenen Tagen verschiedene Mengen salzsauren Berberins zu sich, indem er allmählig von 3 Gran auf 60 Gran stieg. Der im Lauf von 24 Stunden secernirte Harn wurde darauf einer sehr genauen Unter-

---

[1]) In seinen chemischen Angaben über das Berberin (Béberine?) weicht Köhler so auffallend von den übrigen Autoren ab, dass es zweifelhaft erscheint, ob das bei seinen Experimenten verwandte Präparat reines Berberin gewesen ist.

suchung unterworfen, die indess jedesmal zu einem völlig negativen Resultat führte. Es liess sich weder Berberin, noch ein Salz desselben im Harn nachweisen. Eine genaue Analyse der Fäces indess ergab stets ein geringes Quantum des Alkaloides, niemals jedoch auch nur annähernd die Gesammtmenge des eingenommenen. Hieraus schloss er, dass das Berberin zum gösseren Theil resorbirt worden, im Organismus aber eine Zersetzung erlitten haben müsse, und spricht die Vermuthung aus, dass eine Spaltung in Kohlensäure, Wasser und Harnstoff stattgefunden habe. Diese Annahme wird gestützt durch den Umstand, dass es ihm gelang, nach Aufnahme von Berberin regelmässig eine Erhöhung der im Urin ausgeschiedenen Harnstoffmenge zu constatiren. Auch Hirschhausen konnte das Alkaloid weder nach subcutaner Anwendung, noch nach Einverleibung per os im Harn seiner Versuchsthiere nachweisen, dagegen jedesmal im Darminhalt und nach Subcutananwendung auch in der Leber und Galle.

Obgleich nun alle anderen Autoren das Berberin auch im Harn gefunden haben wollen und Schurinoff (siehe weiter unten) die Nieren sogar als den einzigen Weg bezeichnet, auf dem dieses Alkaloid den Thierkörper verlässt, so scheint mir doch, lediglich auf Grund theoretischer Erwägung, die Ansicht von Berg und Hirschhausen die grösste Wahrscheinlichkeit zu beanspruchen. Auf Grund zahlreicher Untersuchungen nämlich, wie ich noch betonen werde, über die Art und Weise, wie das Canadin zur Ausscheidung gelangt, ist es mir trotz der grössten angewandten Sorgfalt niemals gelungen, auch nur eine Spur desselben im Harn wiederzufinden, mochte die Einverleibung intravenös, subcutan oder per os erfolgt sein. Dagegen liess es sich stets im Darminhalt und der Schleimhaut des Darms (selbstverständlich bei zuvor entbluteten Thieren) nachweisen, wobei gleichzeitig zweifellos eine Vermehrung der Oxalate im Harn bestand. Da nun das Berberin und das Canadin nicht nur in chemischer Hinsicht eine nahe Verwandtschaft zeigen, sondern auch in ihrem physiologischen Verhalten eine gewisse Aehnlichkeit erkennen lassen, so dürfte es doch sehr wohl denkbar sein, dass auch bei beiden Alkaloiden die Tendenz vorliegt, zum Theil in den Darm abgesondert zu werden, während ein vielleicht grösserer Theil im Organismus zerfällt und seine Spaltungsproducte durch den Harn zur Ausscheidung gelangen. Jedenfalls wären diesbezügliche, mit Sorgfalt angestellte Controllversuche dringend geboten.

Fellner prüfte das reine Berberin und das phosphorsaure Salz desselben in mehreren Versuchen und spricht sich über die gewonnenen Resultate folgendermassen aus:

„Das einfache Berberin in saturirter wässriger Lösung und das Berberin. phosphoric., in 1%iger Lösung erzeugen ähnliche Aenderungen des Blutdruckes, wie das Extr. fluidum der Hydrastis canadensis und rufen sehr mächtige Uteruscontractionen hervor.“ Selbst 2 mg des phosphorsauren Salzes vermochten noch merkliche Contractionen der Gebärmutter auszulösen.

Durch diese Versuche Fellner's wird zum ersten Mal auf eine wehenerregende Eigenschaft des Berberin hingewiesen, die, so weit mir bekannt, durch andere Autoren bisher noch nicht bestätigt worden ist. Der einzige, der diese Wirkung nachgeprüft hat, ist Schurinoff, welcher jedoch zu negativen Resultaten gelangte. Dieser Autor experimentirte an Hunden und beobachtete die Wirkungen des Berberin bei directer Injection in das Blut, wobei ausser der Wirkung auf den Uterus auch die auf das Herz, den Blutdruck und das Nervensystem

zur Beobachtung gelangte. Die Ergebnisse seiner Experimente resümirt Schurinoff in folgenden Sätzen:

1. Berberin verändert die Herzthätigkeit durch centrale Beeinflussung des Vagus, bei tödtlicher Dosis auch durch Einwirkung auf die peripheren Endigungen desselben und vielleicht auch auf den Herzmuskel.

2. Der arterielle Blutdruck sinkt durch Lähmung des vasomotorischen Centrums, der peripheren Vasomotoren und in Folge der veränderten Herzthätigkeit.

3. Das Respirationscentrum wird durch Berberin gereizt, bei tödtlich wirkenden Dosen wird es gelähmt.

4. Der Schwund der Sensibilität hängt ab von einer verminderten Leitungsfähigkeit der sensiblen Nerven und einer Herabsetzung der reflectorischen Erregbarkeit des Rückenmarkes.

5. Die Einwirkung des Berberins auf den Magen-Darmcanal, Erhöhung der Peristaltik und Erbrechen, ist eine centrale.

6. Aus dem Organismus ausgeschieden wird das Berberin ausschliesslich durch die Nieren.

7. Eine wehenerregende Eigenschaft kommt dem Berberin nicht zu.

Die neuesten Untersuchungen über Berberin wurden von P. Marfori in Bologna angestellt. Dieser Forscher schliesst sich im Allgemeinen den Angaben seiner Vorgänger an, doch seien der Vollständigkeit wegen die von ihm ermittelten Wirkungen des Alkaloids auf Herz und Blutdruck hier kurz angeführt.

Kleine Dosen (0,003—0,005 g) bewirken bei Fröschen leichte Vermehrung der Pulsfrequenz; nach grossen Dosen (0,02—0,03 g) folgt Pulsverlangsamung, der eine kurzandauernde Pulsbeschleunigung vorausgeht. Schliesslich kommt das Herz in Diastole vollständig zum Stillstand durch Lähmung der automatischen intracardialen Ganglien.

Bei Warmblütern erfolgt eine Pulsbeschleunigung nach Berberininjection, die abhängig ist von einer Lähmung der letzten Enden des Vagus. — „Kleine Gaben Berberin vermindern die Erregbarkeit des Vagus, grosse heben sie auf." Auf den Blutdruck und die Gefässe haben kleine Dosen (0,001 g pro Kilo Thier) gar keinen Einfluss, grössere dagegen bewirken ein beträchtliches Sinken desselben, wobei der Puls schwach und frequent erscheint. Eine Verengerung der Gefässe konnte nicht constatirt werden.

Wenn die hier mitgetheilten Beobachtungen der verschiedenen Autoren in einzelnen interessanten Fragen, wie hinsichtlich der Wirkung des Berberin auf die Milz, den Uterus, über die Art und Weise der Ausscheidung des Alkaloides aus dem Organismus und in einigen anderen Punkten auch wesentlich von einander abweichen und weitere diesbezügliche Untersuchungen erheischen, so lässt sich anderseits eine Uebereinstimmung der gewonnenen Resultate in den wichtigsten Momenten nicht verkennen. Aus diesen geht hervor, dass im Berberin ein Mittel vorliegt, welches, in genügend grosser Dosis angewandt, auf eine Reihe im Hirn und Rückenmark belegener lebenswichtiger Centra eine lähmende Wirkung ausübt, die sich dann weiterhin auch auf die peripheren Nerven und Ganglien zu erstrecken vermag. Als Folge einer derartigen Wirkung sind die Beschleunigung des Pulses, das Sinken des Blutdruckes, die Erweiterung der Gefässe, der terminale Respirationstypus und die beobachteten motorischen und sensiblen Störungen aufzufassen. Wie bei den meisten ähnlich wirkenden Giften, so geht auch beim Berberin dem Stadium der Lähmung bisweilen ein Reizstadium voraus, ja, in einzelnen nervösen Ge-

bieten gelangt ein solches in ausgesprochenster Weise zur Beobachtung. So konnten alle Forscher constatiren, dass die Respiration anfangs frequent und tief erscheint, um erst späterhin den Typus der Lähmung darzubieten. Eine ähnliche Erklärung kommt wohl auch der von Köhler beobachteten vorübergehenden Gefässverengerung zu, sowie dem anfänglichen Steigen des Blutdruckes, wie ihn Fellner beschreibt. Das Auftreten von Erbrechen und die namentlich von Falck, Guenste und Curci beschriebenen Darmcontractionen werden von den Beobachtern als centrale Reizerscheinungen gedeutet, doch scheinen nach Curci bei letzteren auch locale Wirkungen des Mittels in Betracht zu kommen.

Mit einer gewissen Reserve aber möchte ich mich über die von Fellner gesehenen und auf Berberinwirkung zurückgeführten Uteruscontractionen aussprechen, zumal diese bisher von keinem anderen Beobachter bestätigt wurden und von Schurinoff, der diesbezügliche Controllversuche anstellte, strict in Abrede gestellt werden. Der durch Laparotomie der directen Adspection zugängig gemachte Uterus ist ohne Zweifel so vielen, sein physiologisches Verhalten störenden Einflüssen ausgesetzt, dass eine grosse Reihe von Versuchen, die mit der peinlichsten Sorgfalt angestellt wurden, erforderlich erscheinen, um die nöthige Beweiskraft dafür zu beanspruchen, dass das zur Untersuchung gelangte Mittel wirklich wehenerregend wirkt und Beobachtungsfehler ausgeschlossen werden können. Wie viele derartige Versuche von Fellner gemacht wurden, und wie dieselben zur Ausführung gelangten, geht aus seiner Arbeit nicht hervor und daher scheinen mir weitere denselben Gegenstand behandelnde Controllversuche durchaus geboten.

Interessant sind die von Curci angestellten Experimente zur Erforschung der Berberinwirkung auf Bacterien, die morphologischen Elemente des Blutes und auf quergestreifte Muskelfasern, aus welchen hervorgeht, dass wir im Berberin nicht nur ein Nerven-, sondern auch ein Protoplasmagift besitzen, was durch die von Köhler gefundene gährungswidrige Eigenschaft des Alkaloides noch bestätigt wird.

Gröbere anatomische Veränderungen der Organe wurden, abgesehen von einer Induration des Bindegewebes an der Injectionsstelle bei subcutaner Anwendung und einer parenchymatösen Nephritis bei längere Zeit fortgesetztem Gebrauch des Mittels, nicht beobachtet, so weit ich aus der mir vorliegenden Literatur entnehmen kann.

Auf die am Krankenbett mit dem Berberin gemachten Erfahrungen soll weiter unten noch hingedeutet werden.

3. Hydrastin.

Unter den in der Hydrastis canadensis enthaltenen wirksamen Substanzen nimmt in Bezug auf Giftigkeit das Hydrastin die erste Stelle ein. Seit seiner Entdeckung in der Mitte dieses Jahrhunderts zu therapeutischen Zwecken mehrfach angewandt und namentlich von amerikanischen Aerzten am Krankenbette studirt, fand dieses Alkaloid doch erst spät seine ersten pharmakologischen Untersuchungen. Die ältesten mir bekannt gewordenen Thierexperi-

mente stammen von William Rutherford in Edinburg (1879), der die Wirkung des freilich wohl recht unreinen Hydrastin auf die Gallensecretion an Gallenfistelhunden untersuchte.

Das zu seinen Versuchen benutzte Präparat stellte eine harzähnliche Substanz dar, welche von Keith & Co. in New York aus der Wurzel von Hydrastis canadensis dargestellt worden war und, mit Alkohol, Galle und Wasser vermischt, den warmblütigen Versuchsthieren ins Duodeum injicirt wurde. Bald nach der Injection gelangte jedesmal eine vermehrte Gallenausscheidung aus der Fistel zur Beobachtung, so dass Rutherford das Mittel als „mässiges Stimulans für die Leber" bezeichnet. Gleichzeitig erblickt er auf Grund seiner Sectionsbefunde im Hydrastin ein „schwaches Stimulans für den Darm" und sei dasselbe daher wohl werth, die Aufmerksamkeit der Aerzte für sich in Anspruch zu nehmen.

Weitere Untersuchungen über unser Alkaloid stammen von Bartholow.

Dieser Forscher beobachtete nach Hydrastininjectionen bei Fröschen zunächst Motilitätsstörungen, darauf Hyperästhesie und Convulsionen. Der Tod erfolgte durch diastolischen Herzstillstand. Bei Warmblütern (Kaninchen) zeigte sich ausser den genannten Erscheinungen eine geringe Erhöhung des Blutdruckes. Aus seinen Experimenten schliesst Bartholow, dass das Hydrastin die Reizbarkeit der motorischen Nerven und der Muskulatur erhöhe, durch directe Reizung des Rückenmarkes aber zu Krämpfen Veranlassung gebe, die durch Chloral zu beseitigen sind.

Fellner, welcher neben dem Fluidextract aus der Hydrastis canadensis und dem Berberin auch einige Versuche mit Hydrastinum hydrochloricum anstellte, fasst seine mit letzterem gewonnenen Resultate in folgenden Satz zusammen:

„Das Hydrastinum muriaticum in 10%iger Lösung erzeugt schon nach kleinen Dosen (1—2 Theilstriche einer Pravaz-Spritze) energische Uteruscontractionen. Nach einer halben Pravaz-Spritze treten mehrere langdauernde hohe Uteruscontractionen auf."

Die nächsten experimentellen Untersuchungen auf diesem Gebiet veranstalteten Th. J. Mays und Pellacani, deren Resultate in Nachstehendem Platz finden mögen.

Mays untersuchte (Juli 1885) zunächst die Wirkung des Hydrastins auf das Nervensystem von Fröschen und fand, dass nach subcutaner Injection des Mittels anfangs ein Stadium erhöhter Reizbarkeit zur Beobachtung gelangt, worauf spinale Convulsionen eintreten, die später in Paralyse übergehen, wobei die hinteren Extremitäten früher erlahmen, als die vorderen. — Local ruft Hydrastin eine Anästhesie hervor, deren Eintritt dem Erlöschen der Motilität vorausgeht. Auch eine allgemeine Anästhesie kommt durch das Mittel zu Stande, wobei das Erlöschen der Sensibilität vom Centrum zur Peripherie fortschreitet.

Bei Hunden bewirkt das Mittel in kleinen Dosen Erhöhung des Blutdruckes und in grossen ein Sinken desselben durch Einwirkung auf die Gefässwände, indem diese durch kleine Dosen contrahirt, durch grosse dilatirt werden. Während der Periode der Drucksteigerung ist die Herzaction verlangsamt. Kleine Gaben rufen Anämie, grosse dagegen Hyperämie des Tractus intestinalis hervor; auch werden durch Hydrastin Uteruscontractionen eingeleitet. Die Erregbarkeit der motorischen Nerven erhöht es und vermindert diejenige der sensiblen. Diese Wirkungen kommen nicht zu Stande durch Beeinflussung der peripheren Organe, sondern sind centraler Natur und zwar bedingt durch Einwirkung des Hydrastins auf das Rückenmark.

Bei allen am gesunden Menschen angestellten Versuchen konnte Mays nach subcutanen Injectionen von 7,5 mg oder bei innerlicher Darreichung von 10—15 cg eine deutliche Verlangsamung der Herzthätigkeit, verbunden mit Verstärkung der Pulswelle, constatiren.

Die von Pellacani studirte Wirkung des Hydrastin auf das Froschherz referirt Edm. Falk folgendermassen:

Bei Fröschen bewirkt Hydrastin in kleinen Dosen Verlangsamung der Herzaction und Verlängerung der diastolischen Pause, in hohen Dosen Atonie, beides durch directe Einwirkung auf den Muskel (wie Physostigmin und Campher), da Atropin die Action nicht stört. In einer späteren Arbeit sagt er hingegen, dass es in kleinen Dosen die excitomotorischen Ganglien des Froschherzens erregt, in grossen setzt es sie herab und afficirt gleichzeitig den Muskel.

Bei Warmblütern konnte Pellacani nach Einführung von 0,05—0,30 g Hydrastin in den Magen Erhöhung des Blutdruckes constatiren, bei grossen Gaben aber ein Sinken desselben. Diese Wirkung kommt zu Stande durch eine periodische Erregung des im verlängerten Mark belegenen vasomotorischen Centrums und durch locale Affection der Gefässwandungen, deren Tonus wahrscheinlich herabgesetzt wird in Folge einer gleichzeitigen Einwirkung des Mittels auf Muskulatur und Nerven derselben. Zu letztgenannter Annahme kommt Pellacani auf Grund einer Reihe von Durchströmungsversuchen isolirter Nieren, Darmschlingen und Uteri, bei denen nach Zusatz von Hydrastin zum durchgeleiteten Blut eine Steigerung der Ausflussmenge des letzteren eintrat.

Auf den Menschen wirkt nach Pellacani das weinsaure Hydrastin in grossen Dosen (4,50 g) antipyretisch, in der gewöhnlichen Gabe von 1,0—2,0 g ist es im Stande, jede Blutung zum Stillstand zu bringen.

Trovati (1888) beobachtete im Gegensatz zu Pellacani bei künstlicher Durchströmung der Lungengefässe mit Hydrastin eine Zusammenziehung derselben.

Sehr ausgedehnte Untersuchungen über die physiologische Wirkungsweise des Hydrastin auf den Thierkörper stellten A. J. Slavatinsky in St. Petersburg und namentlich K. Serdzeff in Moskau an, deren Resultate ich hier kurz zusammenfasse.

Slavatinsky fand, dass subcutane Dosen von 1 mg bei Fröschen Trägheit und Motilitätsstörungen hervorrufen, 2 mg aber schon genügen, um heftige tetanische Krämpfe der Extremitäten auszulösen, wobei die Reflexerregbarkeit gegen Berührung, Erschütterung, Stoss oder Schall hochgradig gesteigert ist. Diese Erscheinungen werden bedingt sowohl durch Reizung des Rückenmarkes, als auch durch Einwirkung des Mittels auf die peripheren Nerven. Das Stadium der Reizung geht über in eine complete Lähmung, worauf allmählig wieder völlige Restitution eintreten kann oder der Exitus erfolgt. Die Sensibilität, insbesondere die Schmerzempfindung, wird durch Hydrastin bedeutend herabgesetzt. — Bei Betupfen der Extremitäten mit verdünnten Säuren oder bei anderen Schmerz verursachenden Eingriffen fehlen die Reflexe vollständig, während bei einfacher Berührung, wie oben angegeben, die Reflexe gesteigert sind. Bei Dosen von 1—7 mg tritt eine Pulsverlangsamung ein, wobei jedoch die Herzcontractionen kräftiger werden. Nach grösseren Gaben kommt es zu diastolischem Herzstillstand und Tod durch Herzlähmung. Die Pulsverlangsamung ist hauptsächlich Folge einer Reizung der peripheren herzhemmenden Ganglien und Lähmung der Herzmuskulatur, vielleicht aber auch zum Theil bedingt durch centrale Vagusreizung. Die willkürliche Muskulatur wird durch Hydrastin nicht beeinflusst.

Bei Warmblütern (Hunden und Kaninchen) treten die ersten äusserlich wahrnehmbaren Vergiftungssymptome nach subcutaner Injection von wenigstens 50 mg pro Kilo Thier auf. Hierbei zeigt sich eine allgemeine Mattigkeit, Schwäche und Zittern des ganzen Körpers, begleitet von Dyspnöe, die bei grösseren Dosen in Asphyxie übergeht. — Der Puls ist bisweilen für kurze Zeit verlangsamt, darauf aber folgt regelmässig Beschleunigung desselben. Die Temperatur steigt stets um 0,5—1,0° C. Reizerscheinungen von Seiten des Rückenmarkes gelangten bei subcutanen Injectionen oder bei Einspritzungen in die Bauchhöhle nicht zur Beobachtung, bei intravenöser Application des Mittels aber traten schon nach Dosen von 10 mg pro Kilo in Folge einer Reizung des in der Medulla oblongata belegenen Krampfcentrums tetanische Zuckungen auf. Dieselben waren von um so längerer Dauer, je höher die Dosis gegriffen wurde, und befielen besonders die Inspirationsmuskeln. Nach jeder Applicationsmethode erfolgte ein Sinken des

Blutdruckes nach vorhergegangenem hohen Ansteigen desselben, verbunden mit tetanischen Muskelcontractionen im Moment der Einverleibung des Mittels. Nach grossen Dosen (0,10 g pro Kilo) fällt der Blutdruck auf Null. Das Sinken des Blutdruckes ist abhängig hauptsächlich von der eintretenden Herzlähmung, daneben aber auch von einer Lähmung des vasomotorischen Centrums und einer solchen der peripheren Gefässnerven. Eine Verlangsamung des Pulses konnte bei Warmblütern nicht constatirt werden, wohl aber bei jeder Dosis und jeder Applicationsmethode eine Beschleunigung desselben. Selten auftretende und vorübergehende Pulsverlangsamung bei jungen Thieren unmittelbar nach der Injection des Mittels führt der Autor auf die gleichzeitig einsetzenden Krämpfe als ursächliches Moment zurück. Auf das Respirationscentrum übt Hydrastin gleichfalls eine lähmende Wirkung aus und führt daher Dyspnöe, Asphyxie und Tod herbei. Der Uterus wird durch Hydrastin zu Contractionen angeregt, und lässt sich daher bei graviden Thieren durch Darreichung mittelgrosser Dosen Frühgeburt hervorrufen. Die tödtliche Dosis bei intravenöser Application beträgt 40 mg pro Kilo.

Serdzeff untersuchte ein von der Firma E. Merck-Darmstadt bezogenes Hydrastinum muriaticum, von welchem bei den überaus zahlreichen und sorgfältig angestellten Versuchen an grösseren Thieren eine 1%ige Lösung zu Injectionen direct in eine Vene verwandt wurde. Für Kaninchen kam eine Lösung von 1 : 1000 in Anwendung.

Dieser Autor fand, dass sich bei Fröschen nach subcutaner Application von Dosen unter 2 mg keine auffallenden Allgemeinerscheinungen bemerkbar machten. Von hier ab aber treten klonische Zuckungen auf, die allmählig in Tetanus übergehen, doch gelangen bisweilen von Anfang an Krämpfe mit tetanischem Charakter zur Beobachtung. Auf dieses Stadium des Reizes folgt ein solches der Lähmung, welches je nach der Grösse der Dosis früher oder später eintritt und zum Tode führt. Die Reizbarkeit für äussere Eindrücke, als Berührung, Erschütterung, Schall, ist erhöht und werden durch diese auf reflectorischem Wege Zuckungen ausgelöst, die Säurereflexe dagegen sind herabgesetzt resp. erloschen. Bei allen Dosen (1—20 mg) macht sich eine Verlangsamung des Pulses bemerkbar, wobei ein Ansteigen der Pulswelle durch Vermehrung der Arbeitsleistung des Herzens erfolgt. Die Wirkung tritt 5—20 Minuten nach der Injection ein. — Die Diastole ist langdauernd, das in seinen Dimensionen vergrösserte Herz während derselben prall gefüllt und von dunkelrother Farbe. Bei maximalen Dosen (20 mg oder mehr) erfolgt Stillstand des Herzens in Diastole, doch ist Restitution selbst jetzt noch möglich. Die Verlangsamung der Herzaction erfolgt bei kleinen Dosen sowohl durch centrale, als auch durch periphere Vagusreizung, bei grossen Dosen aber durch Lähmung der intracardial gelegenen motorischen Herzganglien. — Von der Blutdrucksteigerung ist die Pulsverlangsamung unabhängig.

Nach kleinen Dosen (1 mg) steigt bei Warmblütern der Blutdruck, nach grossen sinkt derselbe nach vorhergegangenem Ansteigen. Die Blutdrucksteigerung unter Einwirkung des Hydrastins ist abhängig von einer Reizung des vasomotorischen Centrums, jedoch auch von der Verstärkung der Herzaction in Folge der Pulsverlangsamung. Auf die Peripherie der Gefässe wirkt Hydrastin nicht, wie aus Durchströmungsversuchen hervorgeht. Kleine Dosen des Mittels bewirken bei intravenöser Injection (1,6 mg pro Kilo) nur Pulsverlangsamung, mittlere Dosen (10 mg pro Kilo) rufen eine Pulsverlangsamung mit nachfolgender Beschleunigung hervor und veranlassen ausserdem nervöse Erscheinungen, als Schläfrigkeit, fibrilläre Muskelzuckungen und Tremor. Temperatur und Reflexe bleiben normal. Nach 2½ Stunden erfolgt gewöhnlich Restitution. Grössere Gaben (20—50 mg pro Kilo) bewirken heftige klonische Krämpfe, die in tonische übergehen. Dabei steigt die Pulsfrequenz erheblich, es tritt heftige Dyspnöe ein und nach einiger Zeit erfolgt der Tod durch Erstickung. Die Herzthätigkeit überdauert die Respiration. Die bei kleinen Dosen beobachtete Pulsverlangsamung ist bedingt durch centrale sowohl, als auch durch periphere Vagusreizung, die Pulsbeschleunigung nach grösseren, schon als toxisch zu bezeichnenden Gaben erfolgt durch centrale Vaguslähmung und Herzparalyse. Kleine Mengen des salzsauren Hydrastins (1,6 mg pro Kilo) und mittlere (bis 20 mg pro Kilo) in refracta dosi rufen eine Steigerung des Blutdruckes hervor. Mittelgrosse Gaben, auf einmal injicirt, bewirken ein Steigen des Blutdruckes mit nachfolgendem Sinken desselben, während grosse Dosen (bis 40 mg pro Kilo) nur ein Sinken des Blutdruckes ohne

vorhergehendes Ansteigen zur Folge haben. Die Blutdrucksteigerung kommt zu Stande durch Reizung des vasomotorischen Centrums, wobei die peripheren Gefässnerven unbeeinflusst bleiben. Das Sinken des Blutdruckes nach grossen Dosen ist Folge einer Lähmung des vasomotorischen Centrums, zum Theil aber auch abhängig von der nach grossen Gaben gleichfalls auftretenden Herzlähmung. Die peripheren Gefässe (Splanchnicus) bleiben auch hier unbeeinflusst.

Am puerperalen Uterus von Hunden und Kaninchen ruft Hydrastinum muriaticum rhythmische Contractionen hervor. Bereits bestehende Wehen werden verstärkt und nehmen sowohl an Häufigkeit, als an Dauer zu. Am virginalen Uterus lassen sich keine bemerkbaren Contractionen nachweisen. — Die Contractionen entstehen entweder durch Reizung des im Rückenmark gelegenen Centrums für die Uterusbewegung oder wahrscheinlicher durch vasomotorische Einflüsse. — Auf die Muskulatur der Gebärmutter hat das Hydrastin keine Einwirkung.

Was die Dosirung des Mittels betrifft, so sind Gaben von 1,6—2,4 mg pro Kilo als ganz ungefährlich zu bezeichnen, während solche von 20—40 mg zu den toxischen zu rechnen sind.

Fast gleichzeitig mit der eben referirten Abhandlung erschienen zwei weitere Arbeiten über Hydrastin, von denen die eine aus dem Laboratorium Albertoni's in Bologna hervorging und den bereits bei Besprechung des Berberin citirten Pio Marfori zum Verfasser hat. Die zweite Arbeit, in welcher ebenso wie in der Marfori'schen neben dem Hydrastin auch das aus diesem durch Oxydation gewonnene Hydrastinin zur Besprechung gelangt, stammt aus der Feder von Edm. Falk in Berlin, welcher seine Untersuchungen im dortigen pharmakologischen Institut anstellte. Die von diesen Autoren gewonnenen Resultate versuche ich in Nachstehendem wiederzugeben:

Marfori experimentirte mit einem Präparat, welches er selbst unter Leitung des Prof. Guareschi in Turin darstellte und hinsichtlich seiner physiologischen Wirkung, insbesondere auf den Circulationsapparat, einer Prüfung unterwarf. Hierbei fand er, dass das Hydrastin in Dosen von 1—2 mg bei Fröschen zunächst Hyperästhesie hervorruft, worauf bald Convulsionen auftreten, die ihren Ursprung von einer Reizung des Rückenmarkes herleiten. Die Respiration ist hierbei anfangs beschleunigt, späterhin aufgehoben. In Bezug auf das Froschherz (Versuche mit am Williams'schen Apparat befindlichen, isolirten Herzen und directe Beobachtungen nach Fensterschnitt) liess sich feststellen, dass das Hydrastin das gesammte Herznervensystem erregt, wobei jedoch unter physiologischen Bedingungen die hemmende Wirkung vorherrscht, so dass es zu einer Verminderung der Pulsschläge kommt. Grosse Gaben des Alkaloides führen eine Lähmung vornehmlich der automatischen Herzganglien herbei, was einen Stillstand des Herzens in Diastole nach sich zieht.

Bei Warmblütern erzeugen intravenöse Injectionen von 0.10—020 g pro Kilo anfangs eine Erhöhung, dann eine Verminderung der Pulsfrequenz. Gleichzeitig tritt Dyspnöe ein, es zeigen sich Coordinationsstörungen namentlich der hinteren Extremitäten, worauf sich tonisch-klonische Krämpfe einstellen. Darauf folgt eine kurz andauernde Periode, welche durch das Auftreten paralytischer Erscheinungen ausgezeichnet ist, bald aber wieder in ein Stadium der Convulsionen übergeht, wobei der geringste Reiz genügt, um heftige Krämpfe auszulösen. Die Wirkung des Alkaloides auf die Gefässe wurde durch die Beobachtung von Hundenieren im Roy'schen Onkometer studirt, wobei sich zeigte, dass das Hydrastin eine constante Volumverminderung des Organs verursacht, die um so schneller eintritt und um so ausgiebiger erscheint, je höher die Dosis gegriffen wird. Bei kleinen Dosen kommt dieselbe zu Stande durch Contraction der Nierengefässe, bei grossen ist sie als Folge der verminderten Herzthätigkeit aufzufassen. Der Druck in der Carotis steigt bei kleinen Dosen (0,5—1,0 mg pro Kilo) durch Erregung des vasomotorischen Centrums. Der Steigerung geht bisweilen eine schnell vorübergehende Blutdrucksenkung voraus. Grosse Dosen setzen den mittleren Arteriendruck herab. Die Pulsfrequenz wird nach kleinen Dosen vermehrt durch Reizung der herzbeschleunigenden Nerven, während grosse Dosen

eine Verlangsamung des Pulses durch Reizung der extracardialen Vaguscentra im Gefolge haben, wobei der Pulsverlangsamung eine Beschleunigung vorausgeht, die jedoch nur von kurzer Dauer ist. Die systolischen Pulsexcursionen werden durch kleine Gaben Hydrastin verstärkt. — Der Tod erfolgt unter Lähmungserscheinungen.

Das Hydrastin besitzt eine cumulative Wirkung und wird aus dem Organismus in unveränderter Form durch den Harn ausgeschieden, während es in der Galle nicht nachgewiesen werden konnte[1]).

Edm. Falk beobachtete bei Fröschen nach subcutanen Injectionen von 0,5 mg salzsauren Hydrastins eine Steigerung der Reflexerregbarkeit, die sich bei tactilen Reizen durch eintretende Zuckungen äussert. Bei grösseren Dosen (2 mg) nimmt dieselbe an Intensität zu und führt zu heftigen tetanischen Anfällen, welche bei noch reichlicheren Gaben (10—50 mg) nach kurzer Dauer in complete Lähmung übergehen. Ausser dieser durch Lähmung der motorischen Sphäre des Rückenmarkes bedingten Wirkung wird aber auch der Muskel local afficirt und geräth in einen Zustand der Starre. „Daher gelingt es im tetanischen Stadium nicht, von der Gegend der Injectionsstelle aus Reflexe auszulösen; bei grösseren Dosen ermüdet die Extremität, in welche die Injection gemacht ist, sehr bald und während des heftigsten Tetanus bleibt dieselbe in schlaffer Lähmung." „Die Pulsfrequenz sinkt bei kleinen Dosen (bis 2 mg) nach schnell vorübergehender Beschleunigung, während bei grösseren Dosen direct eine schnelle Abnahme der Frequenz eintritt. Die Herzaction ist dabei sehr energisch, besonders fällt die starke, lang andauernde Diastole auf, bei der sich der Ventrikel prall anfüllt; aber auch die Systole ist ergiebig, es kommt bei ihr zu vollständiger Entleerung von Vorhof und Ventrikel. Bei mittleren Dosen (2—5 mg) nimmt dann die Diastole an zeitlicher Dauer zu, die Systole ist jedoch gleichfalls energisch; häufig verharrt der Ventrikel besonders lange in Diastole, so dass während einer Contraction desselben zwei oder mehrere Contractionen der Vorhöfe stattfinden. Bei grossen Dosen endlich sind am Ventrikel bisweilen peristaltische Bewegungen wahrnehmbar, die Diastole nimmt immer mehr an Dauer zu, die Zahl der Herzcontractionen an Frequenz ab, bis schliesslich Stillstand des Herzens eintritt; Vorhof und Ventrikel befinden sich in schlaffer Diastole ad maximum ausgedehnt." Das Hydrastin bewirkt also einen diastolischen Herzstillstand und zwar kommt dieser zu Stande durch Lähmung der Herzganglien mit nachfolgender Paralyse des automatischen Centrums, während die Muskulatur nur wenig betheiligt scheint.

Bei Warmblütern beginnt das Stadium der Lähmung früher als bei kaltblütigen Thieren und geht gewöhnlich dem tetanischen voran. Nach subcutanen Injectionen von Hydrastinum muriaticum bis zu 0,125 g pro Kilo treten nur geringfügige und vorübergehende Lähmungserscheinungen auf, „wobei die Reflexe unverändert fortbestehen und bei leisester Berührung ausgelöst werden." „Mehr in den Vordergrund tritt aber die Reflexsteigerung bei grösseren Dosen, sie nimmt an Intensität zu und führt zu heftigen tetanischen Anfällen mit ausgesprochenem Opisthotonus, und unter dem Bilde der höchsten Dyspnöe erliegt das Thier den sich bei Reiz von aussen und spontan wiederholenden tetanischen Krämpfen." „Durch Einträufeln von Hydrastin in den Conjunctivalsack wird die Sensibilität nicht herabgesetzt. Hydrastin erzeugt also keine locale Anästhesie." Weiter ruft das Hydrastin vorübergehend Contractionen im Gefässsystem hervor und bewirkt dadurch ein Steigen des Blutdruckes (subcutan 0,16 g pro Kilo, wobei Exitus nach 25 Minuten, und intravenös 0,045—0,10 g pro Kilo in refracta dosi, wobei Exitus nach 40 Minuten, resp. 2 Stunden 6 Minuten), worauf besonders während der tetanischen Anfälle ein tiefes Abfallen des Blutdruckes und Gefässerschlaffung zur Beobachtung gelangt. Diese Erscheinungen kommen nicht zu Stande durch directe Einwirkung des Mittels auf die Gefässe, sondern durch Reizung resp. Lähmung des in der Medulla oblongata gelegenen vasomotorischen Centrums. Gleichzeitig mit dem Sinken des Blutdruckes im tetanischen Stadium macht sich eine Verlangsamung des Pulses durch centrale Vagusreizung bemerkbar, wobei die Pulswelle entsprechend der Gefässerschlaffung hoch ist. Nach dem tetanischen Anfall aber tritt eine häufig über die ursprüngliche Frequenz hinaus-

---

[1]) Hirschhausen, welcher auch über die Ausscheidungsweise des Hydrastins aus dem Thierkörper Versuche anstellte, fand es nach Application per os ausser im Harn auch noch in den Fäces. Im Blut dagegen und in anderen Organen vermochte er es nicht nachzuweisen.

gehende Beschleunigung des Pulses ein, synchron mit einem erneuten Wiederansteigen des Blutdruckes. Im vorgerückten Stadium der Vergiftung kommt es stets zu Pulsverlangsamung. Der Exitus letalis tritt bei Hydrastinvergiftung durch Herzlähmung ein.

Die neuesten pharmakologischen Experimente mit Hydrastin (Präparate von der Firma Parke, Davis & Co.) stellte 1891 David Cerna in Philadelphia an und kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu folgenden Resultaten:

Hydrastin ist ein Gift sowohl für Kalt-, als auch für Warmblüter, und zwar beträgt die kleinste giftig wirkende Dose für den Frosch (Rana esculenta) 1 mg pro 30 g Körpergewicht; die kleinste für den Hund bei subcutaner Application tödtliche Dose ist 0,50 g pro Kilo. Es hebt sowohl die Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven, als auch die der Muskulatur auf. Sehr grosse Dosen lähmen die motorischen und sensiblen Nerven und rufen, local angewandt, Anästhesie hervor. Kleine Dosen steigern die Reflexe durch Reizung des Rückenmarkes, grössere dagegen setzen durch Reizung der in der Medulla oblongata gelegenen reflexhemmenden Centra die Reflexerregbarkeit herab und führen schliesslich durch Lähmung des Rückenmarkes zu völligem Verschwinden der Reflexe. Hydrastin bewirkt anfangs Krämpfe, dann Lähmung. Erstere gehen vom Rückenmark aus, während letztere durch Einwirkung des Mittels auf die Muskulatur, die motorischen Nerven und das Rückenmark zu Stande kommt. Hydrastin hebt die elektrische Erregbarkeit des Herzmuskels auf. In kleinen Dosen ruft das Alkaloid anfangs eine Steigerung der Pulsfrequenz hervor, die wahrscheinlich auf Reizung der intracardialen excitomotorischen Ganglien beruht. In kleinen und grossen Dosen vermehrt es die Zahl und verstärkt es die Kraft der Herzschläge durch Einwirkung auf die intracardialen Ganglien und die Herzmuskulatur selbst. Es erniedrigt den arteriellen Blutdruck durch directe Einwirkung auf das Herz, sowie auch durch Lähmung des vasomotorischen Centrums. Es bewirkt zuerst Beschleunigung, darauf Verlangsamung der Respiration und tödtet durch Respirationslähmung. Es setzt die Körpertemperatur herab, vermehrt die Darmperistaltik und steigert die Speichel- und Gallensecretion, letztere sogar bedeutend. Local angewandt bewirkt es eine Verengerung der Pupillen mit nachfolgender Erweiterung derselben.

Mit dieser Arbeit Cerna's schliesst die Reihe der bisher mit dem Hydrastin angestellten experimentellen Untersuchungen. Ich will nun, um die Uebersicht über das vorliegende Material zu erleichtern, in Nachstehendem die von den verschiedenen Autoren gewonnenen Resultate zusammenfassen.

Als erstes Symptom der Hydrastinvergiftung bei **Fröschen** wird von den meisten Autoren (Bartholow und Slavatinsky beobachteten zuerst ein Stadium der Depression mit leichten Störungen der Motilität) eine erhöhte centrale Reizbarkeit beschrieben, die nach Marfori zunächst in einer Hyperästhesie ihren Ausdruck findet. Zu dieser gesellt sich alsbald eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit, in Folge deren durch tactile und acustische Reize klonische Zuckungen ausgelöst werden, die nun in den Vordergrund der Erscheinungen treten und in heftigen tetanischen Krämpfen gipfeln. Letztere leiten ihren Ursprung von einer Reizung des Rückenmarkes her, werden aber nach Slavatinsky zum Theil auch durch Einwirkung des Giftes auf die peripheren Nebenbahnen bedingt. Die Respiration ist hierbei anfangs beschleunigt, späterhin aufgehoben (Marfori). — Auf das Stadium der Reizung folgt eine Periode der Lähmung, in welcher das Thier meist zu Grunde geht, doch ist Restitution möglich.

Ausser dieser durch Lähmung der motorischen Sphäre des Rückenmarkes bedingten Wirkung besteht auch eine locale Affection der

quergestreiften Musculatur. Dieselbe wird durch Hydrastin in einen Zustand der Starre versetzt, und in Folge dessen verharrt die Extremität, in welche die Injection gemacht wurde, auch während des heftigsten Tetanus in schlaffer Lähmung (Falk). Die Sensibilität, insbesondere die Schmerzempfindung, ist herabgesetzt resp. erloschen, und zwar geht der Verlust der Sensibilität dem Erlöschen der Motilität voraus.

Auf das Froschherz wirkt das Hydrastin in der Weise ein, dass es in kleinen Dosen durch centrale und periphere Vagusreizung, sowie wahrscheinlich auch durch gleichzeitige Affection des Muskels (Pellacani, Slavatinsky) eine Verlangsamung des Pulses bedingt, wobei die Diastole verlängert ist, aber auch die Systole ergiebig erscheint. Bei grösseren Dosen nimmt die diastolische Pause an Dauer immer mehr zu, die Zahl der Herzcontractionen aber an Frequenz ab, und schliesslich kommt es durch Lähmung der intracardial gelegenen motorischen Ganglien und des automatischen Centrums zu Stillstand des Herzens in Diastole.

Die kleinste tödtlich wirkende Dosis beträgt 1 mg pro 30 g Körpergewicht (Cerna) der Frösche.

Bei **warmblütigen Thieren** rufen, was Allgemeinerscheinungen anlangt, nach Serdzeff 1,5 mg Hydrastin pro Kilo Thier bei intravenöser Injection nur eine Verlangsamung des Pulses hervor, ohne sonst irgend welche objectiv nachweisbare Wirkungen zu entfalten. Die ersten nervösen Symptome kommen nach Dosen von mindestens 10 mg pro Kilo bei intravenöser resp. 50 mg pro Kilo bei subcutaner Application zur Beobachtung und äussern sich in allgemeiner Mattigkeit, fibrillären Muskelzuckungen, Tremor und Coordinationsstörungen, namentlich in den hinteren Extremitäten (Marfori, Falk), wobei gleichzeitig Dyspnöe besteht, Temperatur und Reflexe aber nach Serdzeff normal bleiben, während Slavatinsky stets ein Ansteigen, Cerna aber ein Sinken der Eigenwärme zu constatiren vermochte. Wird die Dosis höher gegriffen, so tritt nach Falk auch beim Warmblüter die Beeinflussung der im Rückenmark belegenen Reflexganglien durch das Hydrastin mehr in den Vordergrund; es kommt zu klonisch-tonischen Krämpfen, die in heftigen Tetanus übergehen; die Respiration ist hochgradig erschwert, und unter dem Bilde der heftigsten Dyspnöe erliegt das Thier schliesslich den sich bei Reiz von aussen und spontan immer wiederholenden tetanischen Anfällen.

Die Erregbarkeit der sensiblen Nerven wird nach Injectionen grösserer Hydrastindosen herabgesetzt, wie Mays und Cerna ermitteln konnten; dagegen gelang es Falk nicht, durch Instillationen in den Conjunctivalsack eine locale Anästhesie zu erzeugen.

Die Wirkung des Hydrastin auf das Herz anlangend, sahen Marfori und Cerna nach kleinen Dosen anfangs eine schnell vorübergehende Beschleunigung des Pulses, abhängig von einer Reizung der excitomotorischen Herzganglien, worauf eine Verlangsamung der Herzaction eintritt, die von den übrigen Forschern als erstes Symptom der Hydrastinwirkung beschrieben und durch centrale (nach Serdzeff auch periphere) Vagusreizung zu Stande kommend gedeutet wird. Die systolischen Pulsexcursionen sind hierbei verstärkt und die Pulswelle erhöht. Nach grossen Dosen oder nach wiederholten

kleinen wird der Vagus central gelähmt und es kommt in Folge dessen zu einer Steigerung der Pulsfrequenz. Im vorgerückten Stadium der Vergiftung constatirte Falk stets eine Verlangsamung der Herzaction, worauf der Exitus letalis durch Herzparalyse eintritt. Slavatinsky, Serdzeff und Cerna dagegen sind der Ansicht, dass die Herzthätigkeit die Respiration überdauere und der Tod durch Erstickung erfolge.

Der interessanten Frage über die Beeinflussung des Blutdruckes und der peripheren Gefässe durch unser Alkaloid sind fast alle bisher genannten Autoren näher getreten und auf Grund ihrer experimentellen Untersuchungen auch zu Resultaten gelangt, die im Wesentlichen mit einander völlig übereinstimmen. Demnach muss als feststehend angenommen werden, dass das Hydrastin in kleinen Dosen sowohl bei Einverleibung per os (Pellacani) als auch nach subcutaner und intravenöser (1/2—2 mg pro Kilo) Application ein Ansteigen des Blutdruckes zur Folge hat, während nach mittelgrossen Dosen (20 mg pro Kilo intravenös) ein Sinken des Blutdruckes erfolgt, nach vorübergehendem Ansteigen desselben. Nach grossen, als toxisch zu bezeichnenden Gaben gelangt stets ein bedeutendes Abfallen des Blutdruckes unter die Norm zur Beobachtung. — Das Steigen des Arteriendruckes ist zurückzuführen auf eine Verengerung des peripheren Gefässsystems, das Sinken indess ist abhängig von einer Dilatation desselben und zum Theil auch Folge der nach grossen Dosen Hydrastin eintretenden Herzschwäche. Wodurch aber die Gefässveränderungen bedingt werden, darüber sind die Ansichten der Forscher getheilt. Während Bartholow sich gar nicht darüber ausspricht, nehmen Pellacani, Slavatinsky und Marfori eine Reizung resp. Lähmung des vasomotorischen Centrums als Ursache an, die sich combinirt mit einer localen Affection der Gefässwandungen. Mays erkennt nur letztere an, Falk hingegen und Serdzeff negiren die directe Einwirkung des Alkaloides auf die Gefässe und wollen die Druckveränderungen nur durch eine Beeinflussung des vasomotorischen Centrums erklären. — Dass das Hydrastin jedoch eine locale Wirkung auf die peripheren Gefässe ausübt, geht aus den Durchströmungsversuchen isolirter Organe, wie sie von den italienischen Autoren angestellt wurden, deutlich hervor, und daher möchte auch ich mich der Ansicht derjenigen Forscher zuneigen, die beide Factoren, sowohl die centrale als auch die periphere Wirkung, betonen.

Die Darmperistaltik wird nach Cerna durch Hydrastin angeregt und die Speichel- und Gallensecretion vermehrt. Letztere Wirkung wurde schon durch Rutherford experimentell erhärtet, doch erscheint es zweifelhaft, ob dieser mit dem, wenn auch unreinen Alkaloid Hydrastin oder dem gleichnamigen Resinoid aus der Hydrastis canadensis gearbeitet hat.

Ueber eine Einwirkung des Hydrastin auf die Pupille findet sich nur bei Cerna eine Angabe, der anfangs eine Verengerung, in späteren Stadien der Vergiftung aber eine Erweiterung derselben beobachten konnte.

Eine der wichtigsten Eigenschaften des Hydrastin besteht (vorausgesetzt, dass Beobachtungsfehler ausgeschlossen sind) darin, dass es

den Untersuchungen von Mays, Fellner, Slavatinsky und Serdzeff zu Folge im Stande sein soll, schon nach Dosen von 20—30 mg pro Thier (Fellner) Uteruscontractionen hervorzurufen, die sich dadurch auszeichnen sollen, dass sie einen rhythmischen Charakter darbieten, wodurch sie sich von dem nach Secale cornutum auftretenden tonischen Krampf der Gebärmutter vortheilhaft unterscheiden sollen. Wie ich selbst darüber denke, wird später dargethan werden. Diese Uteruscontractionen sind nach Serdzeff entweder Folge einer Reizung des im Rückenmark belegenen Centrums für die Uterusbewegung oder wahrscheinlicher abhängig von vasomotorischen Einflüssen. Die Musculatur der Gebärmutter wird durch Hydrastin jedenfalls nicht beeinflusst.

Längere Zeit verabfolgt, entfaltet das Hydrastin nach Marfori eine cumulative Wirkung. — Aus dem Organismus ausgeschieden wird es unverändert durch den Harn, doch vermochte Hirschhausen nach Darreichung des Alkaloides mittelst der Schlundsonde dasselbe auch in den Fäces nachzuweisen; die Resorption vom Magendarmcanal aus dürfte danach also eine unvollkommene sein.

Bei intravenöser Application beträgt die tödtliche Dosis 0,03 g pro Kilo Thier, während bei subcutaner Anwendung die Dosis 10mal höher gegriffen werden muss, um eine letale Wirkung zu erzielen.

Aus Vorstehendem erhellt, dass wir im Hydrastin einen Körper besitzen, der, in kleinen Dosen angewandt, auf bestimmte, im verlängerten Mark gelegene Centra eine Reizwirkung ausübt, der zu Folge es zu Verlangsamung des Pulses, Steigerung des arteriellen Blutdruckes und Beschleunigung der Respiration kommt. Wird die Dosis höher gegriffen, so werden diese Centra gelähmt, an Stelle der Pulsverlangsamung tritt Beschleunigung desselben, der Blutdruck sinkt und es stellt sich hochgradige Dyspnöe ein. Gleichzeitig wird auch die motorische Sphäre des Rückenmarkes gereizt, wodurch heftige klonisch-tonische Krämpfe erzeugt werden, während die Sensibilität gelähmt erscheint. Das Hydrastin ist also ein Nervengift. Ausserdem besteht eine directe Einwirkung unseres Alkaloides auf das Herz, indem es die excitomotorischen Ganglien desselben lähmt und so zu Herzparalyse führt. Mithin ist das Hydrastin auch ein Herzgift.

Wenn die therapeutisch in Frage kommenden Wirkungen des Hydrastin, d. h. die Verlangsamung des Pulses, die Verengerung der Gefässe und vor Allem die Beeinflussung der Uterusbewegungen auch bereits nach kleinen, keineswegs toxisch wirkenden Gaben zu Stande kommen sollen, so lässt doch der Umstand, dass wir es mit einem gefährlichen Nerven- und Herzgift zu thun haben, eine ausgedehntere Anwendung des Mittels am Krankenbett nicht wünschenswerth erscheinen, zumal seine zu Heilzwecken in Frage kommenden Eigenschaften auch dem Fluidextract aus der Hydrastis canadensis zukommen, welches den Mittheilungen der Therapeuten zu Folge in medicinalen Dosen keine störenden Nebenwirkungen entfaltet. Wenn überhaupt eins der uns hier interessirenden Alkaloide für sich allein in reiner Form therapeutisch verwendet werden soll, ist es das nachstehende, d. h. das Hydrastinin.

4. Hydrastinin.

Die ersten pharmakologischen Mittheilungen über das von Martin Freund durch Oxydation des Hydrastin gewonnene Hydrastinin machte der schon mehrfach citirte Italiener Pio Marfori, welcher die durch das salzsaure Salz hervorgerufenen Vergiftungserscheinungen an Fröschen und Warmblütern studirte und ausserdem einige Manometerversuche an Hunden anstellte.

Dieser Autor fand, dass Injectionen von 5 mg Hydrastinin. hydrochloric. bei Fröschen nach 5—10 Minuten Bewegungsstörungen hervorrufen, die nach 20 Minuten in complete Lähmung übergehen. Die Respiration wird schwach und hört schliesslich ganz auf, das Herz steht in Systole still und ist blutleer. Eine directe Einwirkung auf das Herz existirt aber nicht, vielmehr stehen die Modificationen, die die Herzthätigkeit erfährt, in Beziehung zu den allgemeinen Vergiftungserscheinungen.

Bei kleinen Säugern (weissen Mäusen) erzeugt Hydrastinin in Dosen von 10—40 mg leichte Hyperästhesie, allgemeines Zittern und Athembeschwerden; dann tritt Parese, hauptsächlich der vorderen Extremitäten ein, die allmählig in völlige Bewegungslosigkeit übergeht, so dass selbst starke elektrische Reize nur eine schwache Reaction hervorzurufen vermögen. 2—4 Stunden nach der Injection stirbt das Thier unter den Erscheinungen einer allgemeinen Paralyse. Bei grösseren Thieren (Hunde, Kaninchen) sind sehr grosse Dosen (über 0,50 g) erforderlich, um dieselben Erscheinungen hervorzurufen.

Der Blutdruck wird durch Hydrastinin erhöht, aber weniger erheblich als durch Hydrastin. Das Mittel steigert die Energie der systolischen Excursionen und verlangsamt den Puls. Die Blutdrucksteigerung ist abhängig ausschliesslich von einer Reizung des vasomotorischen Centrums.

Gleichzeitig mit dieser Arbeit (1890) erschien die ebenfalls bereits gelegentlich der Besprechung des Hydrastin namhaft gemachte Abhandlung von Edm. Falk.

Er constatirte, wie Marfori, dass Hydrastinin bei Fröschen in Dosen von wenigstens 1 mg nach 10 Minuten centrale Lähmungserscheinungen hervorruft. „Die Sensibilität bleibt vollständig erhalten, der Frosch reagirt auf jeden Reiz, selbst bei weit vorgeschrittener Lähmung; eine Steigerung der Reflexe besteht jedoch nicht. Die Lähmung ist eine rein centrale. Eine locale Wirkung besitzt Hydrastinin nicht; von der Injectionsstelle lassen sich, wie von allen übrigen Theilen der Körperoberfläche, Reflexe auslösen; es findet sich an der Stelle der Injection keine Muskelstarre. Auf das Froschherz wirkt Hydrastinin erregend ein, und zwar wirkt es wahrscheinlich reizend auf die Muskulatur; das Herz zeigt daher das Bestreben, in Systole zu verharren, es kommt, bevor die Diastole vollständig, zu erneuter Systole, und so anfangs zu einer Pulsbeschleunigung, später aber zu einer Pulsverlangsamung durch langes Verweilen des Herzens in Systole.“ (Versuche am isolirten, in den Williams'schen Apparat eingeschalteten Herzen.) „Bei sehr grossen Dosen Hydrastinin scheint eine lähmende Einwirkung auf die Muskulatur des Herzens zu bestehen, doch ist dieselbe äusserst gering. Hydrastinin ist also im Gegensatz zum Hydrastin kein Herzgift.“

„Bei Warmblütern zeigt sich als wesentlichstes Symptom der Hydrastininvergiftung ebenfalls eine centrale Lähmung, dieselbe tritt nach subcutanen Injectionen von 0,15 g Hydrastinin. mur. pro Kilo Kaninchen, während als tödtliche Dosis 0,25—0,30 g gefunden wurde.“ Die Pupillen sind weit, die sichtbaren Gefässe stark contrahirt. Die Temperatur ist entsprechend der Lähmung um $^1/_2$—1^0 gesunken. Local anästhesirende Wirkung hat das Mittel nicht. Hydrastinin ruft eine starke Gefässcontraction hervor, als Massstab welcher die Blutdrucksteigerung dient, die bei Hydrastinin anhaltender und vor Allem wesentlich stärker ist als bei Hydrastin.“ (Von 50 auf 80 bis 100 mm.) „Auch bei intravenöser Injection von Hydrastinin tritt eine durch Gefässcontraction bedingte, sehr wesentliche Blutdrucksteigerung ein, bei der gleichzeitig (in Folge

centraler Vagusreizung) Pulsverlangsamung und eine energische Herzaction besteht. Die Blutdrucksteigerung ist anhaltend und nicht, wie bei Hydrastin, durch tiefes Sinken mit gleichzeitiger Gefässerschlaffung unterbrochen. Die Gefässcontraction ist besonders in den Abdominalorganen eine sehr bedeutende, so dass die Urinsecretion, da eine zu geringe Menge Blut durch die Nieren fliesst, sistirt. Die Gefässcontraction dauert sehr lange an, was durch einen sehr langen Bestand der Anurie hervorgeht, die bis zum Exitus bestehen bleibt, wo in Folge der lähmenden Einwirkung auf das Athmungscentrum der Blutdruck so gesunken ist, dass derselbe zu gering erscheint, um die Urinsecretion noch einmal anzuregen." Im Gegensatz zum Hydrastin ist die Wirkung auf die Gefässe eine vorherrschend periphere, indem durch Einwirkung auf die muskulären Elemente derselben oder die in ihnen befindlichen Nervenendigungen ein Contractionszustand hervorgerufen wird. Ausserdem findet wahrscheinlich auch eine Erregung des vasomotorischen Centrums statt. Auch bei Warmblütern begünstigt Hydrastinin die Neigung des Herzens, in den Contractionszustand überzugehen, daher anfangs Pulsbeschleunigung, später Verlangsamung durch längeres Verweilen des Herzens in Systole. „Der Exitus erfolgt durch Lähmung des in der Medulla oblong. gelegenen Respirationscentrums. Die Blutdrucksenkung, die bei dem Exitus eintritt, ist nicht durch Lähmung des vasomotorischen Centrums bedingt, wie dieses beim Hydrastin der Fall ist, sondern ist rein secundär, durch die sistirende Athmung erzeugt und durch künstliche Respiration zu heben."

Ausser den beiden genannten Arbeiten und zeitlich auf dieselben folgend liegen mir zwei St. Petersburger Dissertationen vor, welche sich mit den physiologischen Wirkungen des Hydrastinin beschäftigen. In der ersten derselben, „Materialien zur Pharmakologie des Hydrastinin. Eine experimentelle Studie und klinische Beobachtungen" von P. J. Archangelsky (aus dem physiolog. Institut des Prof. Tarchanoff), wird das Hydrastininum hydrochloricum von Merck einer eingehenden Untersuchung über seine Wirkung auf Kalt- und Warmblüter unterworfen, während in der zweiten, aus der Klinik von Mershejewsky hervorgegangenen Abhandlung von W. G. Kiseleff speciell die Beeinflussung der Grosshirnrinde durch Hydrastinin zur Besprechung gelangt.

Nach Archangelsky bewirken kleine Dosen von 1—3 mg bei Fröschen eine Beschleunigung der Respiration und der Herzthätigkeit, sowie eine Steigerung der Tast- und Schmerzempfindung, auch tritt bei 3 mg bereits eine kurz andauernde Parese der hinteren Extremitäten auf. Nach Verlauf von 1—3 Stunden ist das Thier wieder völlig normal. Toxische Dosen (5—20 mg) rufen schon nach 5 Minuten Dyspnöe und Störungen der Motilität hervor; der Drucksinn ist erhöht, die Schmerzempfindung vermindert. Die Respiration wird immer erschwerter und sistirt schliesslich ganz, wobei die Parese der Extremitäten in völlige Paralyse übergeht. Gleichzeitig bestehen Oedeme, und die Haut nimmt durch Schwund des Pigmentes eine hellere Färbung an. In 2—3mal 24 Stunden schwinden alle diese Erscheinungen wieder, und zwar tritt zuerst Restitution der Sensibilität, darauf der Respiration und endlich der Motilität ein. Die letale Dosis beträgt 15—30 mg und führt in 36—72 Stunden zum Tode. Die Herzthätigkeit wird durch kleine Gaben beschleunigt, indem die peripheren Endigungen des Vagus gelähmt, die intracardialen motorischen Centra aber gereizt werden. Nach grösseren Dosen tritt eine beträchtliche Verlangsamung der Herzaction zu Tage, bisweilen nach vorausgegangener kurzandauernder Beschleunigung. Der Blutdruck wird erhöht durch Verengerung der peripheren Gefässe.

Bei Warmblütern ruft Hydrastininum hydrochloricum zunächst einen Depressionszustand, allgemeinen Tremor und Beschleunigung der Respiration hervor, sowie ein periodisch auftretendes Erblassen der sichtbaren Schleimhäute und Verlangsamung des Pulses (0,02—0,03 auf 100 g Ratte; 0,03—0,04 pro Kilo Hund; 0,04—0,05 pro Kilo Kaninchen). Grössere Dosen bewirken Dyspnöe, Beschleunigung der Herzaction, Erweiterung der Pupillen und Motilitätsstörungen (Parese namentlich der hinteren Extremitäten; schwankender Gang) mit Uebergang in Paralyse. An der Injectionsstelle tritt Schwund der Sensibilität ein; dann können von jener

durch elektrische Reize keine Reflexe mehr ausgelöst werden. Schliesslich stockt die Respiration und das Thier stirbt, wobei das Herz noch mehrere Minuten weiter arbeitet. Die tödtliche Dosis liegt für weisse Ratten bei 0,10 g pro 100 g Körpergewicht, für Hunde aber bei 0,25—0,30 und für Kaninchen bei 0,30—0,35 g pro Kilo bei subcutaner Application. Die Schmerzempfindung wird durch Hydrastinin herabgesetzt in Folge einer Lähmung der peripheren Enden der sensiblen Nerven, welche späterhin auch auf die centralen Centra des Rückenmarkes übergreift. Durch grosse Dosen wird die Reizbarkeit auch der peripheren motorischen Apparate (quergestreifte Muskulatur) herabgesetzt. Die Pupillen werden auch durch locale Anwendung von Hydrastinin erweitert, wie Archangelsky an sich selbst erprobte. Nach Instillation von 1—2 Tropfen einer 10%igen Lösung in das Auge stellte sich nach ½ Stunde Mydriasis ein, die ihr Maximum nach 2—3 Stunden erreichte und 12—15 Stunden anhielt. Auf das Herz wirkt Hydrastinin in der Weise ein, dass es in Dosen von 0,05—0,10 g pro Kilo eine Pulsbeschleunigung hervorruft, die nach ein paar Secunden in Verlangsamung übergeht, welche mindestens 10 Minuten andauert und mit einer Erhöhung der Leistungsfähigkeit des Herzens verbunden ist. Hierbei vergrössern sich die systolischen Excursionen, das Herz zeigt die Tendenz, in den systolischen Zustand überzugehen und verharrt länger in diesem. Bei grossen Dosen tritt eine Beschleunigung des Pulses ein. — Diese Symptome kommen zu Stande durch centrale und periphere Vagusreizung, verbunden mit Reizung der excitomotorischen Herzganglien und der Muskulatur. — Das Hydrastinin reizt somit sowohl die herzhemmenden, als auch die herzbeschleunigenden Centra, doch überwiegt die hemmende Wirkung. Der arterielle Blutdruck wird durch Hydrastinin erhöht, sowohl nach intravenöser und subcutaner Injection, als auch nach Application per os und per rectum. Um eine lang andauernde Drucksteigerung zu erzielen, genügen schon 2—3 mg pro Kilo bei directer Einspritzung in eine Vene. Grosse Dosen lassen den Blutdruck wieder sinken, doch fällt derselbe nicht unter die Norm, solange die Respiration normal ist. Diese Blutdrucksteigerung wird bedingt hauptsächlich durch Reizung des in der Gefässwandung gelegenen peripheren vasomotorischen Apparates, aber auch durch Reizung des vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata. (Versuche mit Durchschneidung des Depressor, der Splanchnici und des Rückenmarkes, sowie an chloralisirten Thieren.) Das Respirationscentrum wird durch mittelgrosse Dosen Hydrastinin (8 mg pro Kilo) gereizt, grosse dagegen, als toxisch zu bezeichnende Gaben (50 mg pro Kilo) lähmen dasselbe, und alsdann sind selbst die stärksten elektrischen Ströme nicht mehr im Stande, eine Reizwirkung zu entfalten. Die Wirkung des Hydrastinins auf den Uterus wurde an schwangeren und puerperalen Thieren (Hunde, Kaninchen, Ratten bis 20 Tage p. partum) studirt und constatirt, dass das Mittel im Stande ist, durch Reizung der Uterusmuskulatur und unabhängig von vasomotorischen Einflüssen rhythmische Uteruscontractionen hervorzurufen. Die hierzu erforderliche Dosis ist 0,02 g pro Kilo Thier. Wiederholte grosse Gaben von Hydrastinin bei schwangeren Thieren führen zum Abort. Aus dem Organismus ausgeschieden wird das Hydrastinin durch die Nieren. Bei längerem Gebrauch entfaltet das Hydrastinin eine cumulative Wirkung. Diese erklärt sich dadurch, dass in Folge der durch das Mittel verursachten Verengerung der Nierengefässe und dadurch bedingten Harnverhaltung, die sich bis zu völliger Anurie steigern kann, die Ausscheidung des Alkaloides durch die Nieren nur langsam von Statten geht.

Ein besonderes Interesse beansprucht der Umstand, dass das Hydrastinin sich als ein Antidot bei Strychninvergiftung erwies. Es konnte nämlich festgestellt werden, dass weisse Ratten Strychnininjectionen, welche die tödtliche Dosis um das Dreifache überstiegen, vertrugen, ohne die charakteristischen Vergiftungssymptome zu zeigen, wenn ihnen gleichzeitig Hydrastinin in genügender Menge beigebracht wurde. Andererseits hörten die durch Hydrastinin bedingten toxischen Erscheinungen nach Injection von Strychnin sofort auf. Beim Frosch konnten Intoxicationserscheinungen, welche durch Application von 0,03—0.05 mg Strychnin hervorgerufen wurden, durch 5 mg Hydrastinin beseitigt werden, und auch bei Warmblütern wurde ermittelt, dass sich die beiden Gifte in ihrer Wirkung aufheben, sobald sie im Verhältniss von 1 : 500 bis 1000 angewandt werden.

Auf die von Archangelsky mit dem Hydrastinin an Wöchnerinnen und bei Herzkranken gemachten Erfahrungen soll im folgenden Kapitel hingewiesen werden.

Nachdem im Februar 1892 Tarchanoff in der psychiatrischen Gesellschaft zu Petersburg ein Meerschweinchen mit nach Brown-Sequard künstlich hervorgerufener Epilepsie demonstrirt hatte, bei welchem nach Injection einer nicht toxischen Dose von Hydrastinin die epileptischen Krampfanfälle sistirten und durch die vorher angewandte Methode nicht wieder hervorgerufen werden konnten, stellte Kiseleff eingehendere Untersuchungen an über die Wirkung des genannten Alkaloides auf die psychomotorische Sphäre der Grosshirnrinde. Die Experimente wurden an Meerschweinchen vorgenommen und zwar ebenfalls mit dem Hydrastininum hydrochloricum von Merck, welches in 5—15%iger Lösung subcutan oder intravenös applicirt wurde. Seine auf genannten Gegenstand bezüglichen Resultate fasst Kiseleff in folgenden Sätzen zusammen:

„Die Reizbarkeit der Hirnrinde sinkt nach Hydrastinininjectionen, erlischt aber selbst nach tödtlichen Dosen nicht vollständig. Selbst bei künstlich hervorgerufener hochgradiger Hyperämie der Hirnrinde wird deren Reizbarkeit durch Hydrastinin herabgesetzt. Das Hydrastinin entfaltet bei längerem Gebrauch eine cumulative Wirkung, wobei gleichzeitig die Reizbarkeit der Hirnrinde abnimmt. Das Hydrastinin erniedrigt die Reizbarkeit der weissen Substanz, doch in viel geringerem Grade als die der grauen. Epileptische Krämpfe bei Meerschweinchen werden durch Hydrastinin abgeschwächt und bei entsprechender Dosis aufgehoben. Bei toxischer Epilepsie tritt dieselbe Wirkung ein. Hydrastinin setzt die Schmerzempfindung herab.“

Ausser diesen Untersuchungen über die Beeinflussung der grauen und weissen Hirnsubstanz durch Hydrastinin stellte Kiseleff noch einige Controlversuche über die allgemeine Wirkungsweise dieses Alkaloides an, wobei er im Wesentlichen die Resultate der übrigen Autoren bestätigt. So unterstützt er die Ansicht, dass das Hydrastinin eine anregende Wirkung auf das Herz ausübe, konnte aber bei Dosen von 0,05—0,10 g pro Kilo keine Verlangsamung der Herzthätigkeit mehr constatiren, sondern fand vielmehr eine Erhöhung derselben, die bei allen folgenden Injectionen noch anstieg. Gleichzeitig nahm die Pulswelle an Kraft ab und schliesslich trat eine derartige Beschleunigung des Pulses ein, dass derselbe sich nicht mehr zählen liess. Vor dem Herzstillstand trat Respirationslähmung ein, welche den Tod zur Folge hatte. Eine merkliche Aenderung im Verhalten der Hirngefässe gelangte nach kleinen Dosen nicht zur Beobachtung, aber schon nach mittleren zeigte sich eine auffallende Erweiterung und stärkere Füllung der Venen. — Die Pupillen wurden nach grösseren Dosen stets erweitert gefunden.

Aus den hier mitgetheilten Arbeiten geht hervor, dass das Hydrastinin sich vom Hydrastin zunächst dadurch unterscheidet, dass es keine motorischen Reizerscheinungen hervorruft, sondern, in grossen Dosen verabfolgt, anfangs zu paretischen Zuständen Veranlassung giebt, die allmählig in allgemeine Paralyse übergehen. — Die Sensibilität wird nach Falk durch das Mittel nicht beeinflusst, während die übrigen Autoren nach grossen Dosen eine Herabsetzung der Schmerzempfindung zu constatiren vermochten, nach kleinen Gaben aber meist eine leichte Hyperästhesie beobachteten. Der Blutdruck steigt nach Application von Hydrastinin in Folge einer centralen und peripheren Gefässcontraction, wie Falk und Archangelsky ermittelten, während Marfori diese Erscheinung ausschliesslich auf eine Reizung des vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata zurückführt. Ein Sinken des Blutdruckes unter die Norm wurde beim Hydrastinin nicht beobachtet, so lange keine Respirationsstörungen eintraten und auch hierin unterscheidet sich das Hydrastinin in vortheilhafter Weise vom Hydrastin. In Bezug auf die Beeinflussung des Herzens durch Hydrastinin sind alle Autoren darin einig, dass das

	Extr. fluid. Hydrastis canad.	Hydrastin. hydrochlor.
Nervensystem: Motilität, Sensibilität.	Tetanische Zuckungen mit Uebergang in Paralyse.	Steigerung der Reflexerregbarkeit, klonisch-tonische Krämpfe mit Uebergang in Tetanus. Wirkung central, nach Slavatinsky z. Th. auch peripher. Schmerzempfindung herabgesetzt.
Muskulatur.		Muskulatur local gelähmt (Falk).
Herz.	Bedeutende Verlangsamung der Herzaction (Shiwopiszeff).	Nach kleinen Dosen Pulsverlangsamung, nach grossen Dosen systolischer Herzstillstand durch Lähmung der motorischen Herzganglien und des automatischen Centrums.
Gefässe.		
Tödtliche Dosis u. Todesursache.		1 mg pro 30 g Körpergewicht (Cerna). Tod durch Herzlähmung.
Nervensystem: Motilität, Sensibilität.	Zuckungen der Extremitäten und Zittern des ganzen Körpers (Shiwopiszeff).	Depressionsstadium; Muskelzuckungen, allgemeiner Tremor, Coordinationsstörungen, klonisch-tonische Krämpfe, Tetanus. Sensibilität nach Mays und Cerna herabgesetzt, nach Falk unverändert.
Pupillen.		Anfangs Myosis, dann Mydriasis (Cerna).
Herz.	Nach kleinen Dosen Pulsverlangsamung, nach grossen Aenderungen in der Rhythmik des Herzens mit Ausgang in Herzlähmung (Fellner).	Nach kleinen Dosen Pulsverlangsamung, nach grossen Pulsbeschleunigung mit Ausgang in Herzlähmung.
Gefässe.	Nach kleinen Dosen Gefässverengerung, nach grossen Gefässerweiterung; centrale und periphere Wirkung (Fellner).	Nach kleinen Dosen Gefässverengerung, nach grossen Gefässerweiterung; centrale und periphere Wirkung.
Blutdruck.	Nach kleinen Dosen Steigen des Blutdruckes. Nach grossen Dosen Steigen des Blutdruckes mit nachfolgendem Sinken (Fellner).	Nach kleinen Dosen Steigen des Blutdruckes. Nach mittelgrossen Dosen Steigen des Blutdruckes mit nachfolgendem Sinken. Nach toxischen Dosen tiefes Sinken des Blutdruckes.
Respiration.	Respiration oberflächlich, verlangsamt durch Lähmung des Centrums (Shiwopiszeff).	Dyspnöe; Respirationslähmung.
Magendarmtractus.	Erhöhung der Peristaltik durch centrale Wirkung (Shiw.).	Erhöhung der Darmperistaltik (Cerna).
Speichel-, Gallen-, Thränen-Secretion.		Speichelsecretion vermehrt (Cerna). Gallensecretion vermehrt (Rutherford und Cerna).
Uterus.	Uteruscontractionen, wahrscheinlich durch vasomotorische Einflüsse, vielleicht auch durch Reizung des Centrums im Rückenmark (Shiwopiszeff).	Uteruscontractionen mit rhythmischem Charakter, wahrscheinlich in Folge vasomotorischer Einflüsse (Serdzeff).
Ausscheidung aus dem Organismus.		Cumulative Wirkung; Ausscheidung unverändert durch die Nieren (Marfori).
Tödtliche Dosis und Todesursache.		0,04 g bei intravenöser, 0,40—0,50 g pro Kilo bei subcutaner Application. Nach Falk Tod durch Herzlähmung, nach Slavatinsky, Serdzeff und Cerna durch Respirationslähmung.

Hydrastinin. hydrochlor.	Berberin. hydrochlor. et sulfur.	
Lähmung ohne vorhergehendes Reizstadium (Falk). Sensibilität nach Archangelsky anfangs gesteigert, später herabgesetzt, nach Falk unbeeinflusst.		Kaltblüter.
Muskulatur unbeeinflusst.	Anschwellen der Muskelfasern mit in Zwischenräumen auftretenden knotigen Anschwellungen (Curci).	Kaltblüter.
Anfangs Beschleunigung, später Verlangsamung der Herzaction und Bestreben des Herzens, in Systole zu verharren.	Nach kleinen Dosen Vermehrung, nach grossen Verminderung der Pulsfrequenz bis zum diastolischen Herzstillstand durch Lähmung der automatischen und intracardialen Herzganglien (Marfori).	Kaltblüter.
Periphere Gefässe verengert.	Erweiterung der Gefässe u. Stase (Curci).	Kaltblüter.
15—20 mg pro Frosch.	20 mg pro Frosch (Curci). Tod durch Herzlähmung.	Kaltblüter.
Depressionsstadium; paretische Erscheinungen mit Uebergang in Paralyse. Reizbarkeit der Grosshirnrinde herabgesetzt. Locale und allgemeine Anästhesie nach Archangelsky und Kiseleff; Falk negirt dieses.	Parese der Extremitäten und Zittern des ganzen Körpers, darauf Lähmung. Sensibilität erlischt (durch Lähmung der peripheren sensiblen Nerven). Reflexe schwinden (Schurinoff).	Warmblüter.
Mydriasis.	Mydriasis.	Warmblüter.
Kurze Pulsbeschleunigung mit anhaltender Pulsverlangsamung, wobei die Leistung des Herzens verstärkt ist. Nach Kiseleff enorme Pulsbeschleunigung nach grossen Dosen.	Pulsbeschleunigung (durch Vaguslähmung).	Warmblüter.
Gefässverengerung.	Gefässerweiterung nach grossen Dosen, bedingt durch centrale und periphere Wirkung (Schurinoff).	Warmblüter.
Steigen des Blutdruckes.	Kleine Dosen sind wirkungslos (Marfori). Nach grossen Dosen starkes Sinken des Blutdruckes.	Warmblüter.
Respiration anfangs frequent, dann verlangsamt durch Reizung resp. Lähmung des Respirationscentrums.	Respiration anfangs frequent, darauf gelähmt. Reizung resp. Lähmung des Respirationscentrums (Schurinoff).	Warmblüter.
	Erbrechen; Durchfall; Contractionen des Darmes.	Warmblüter.
	Speichel- und Thränenfluss kurz vor dem Tode (Falck und Guenste).	Warmblüter.
Uteruscontractionen unabhängig von vasomotorischen Einflüssen (Archangelsky).	Uteruscontractionen nach Fellner; von Schurinoff negirt.	Warmblüter.
Cumulative Wirkung; Ausscheidung durch die Nieren.	Ausscheidung nach Schurinoff und Köhler durch Darm und Nieren, nach Berg und Hirschhausen nur durch den Darm.	Warmblüter.
0,10 g pro 100,0 g weisse Ratte, 0,25 bis 0,30 g pro Kilo Hund, 0,30—0,50 g pro Kilo Kaninchen bei subcutaner Application. Tod durch Respirationslähmung.	0,10 g pro Kaninchen subcutan.	Warmblüter.

Mittel in Folge einer Reizwirkung auf den Vagus und die excito-motorischen Ganglien die Arbeitsleistung des Herzens steigert und die Pulsfrequenz vermindert, falls die Dosis nicht zu hoch gegriffen wird. In letzterem Falle tritt nach Kiseleff Beschleunigung des Pulses ein.

Um am Schluss dieses Kapitels eine vergleichende Zusammenfassung des vorliegenden Materials zu ermöglichen, habe ich in vorstehender Tabelle die hauptsächlichsten Wirkungen des Fluidextractes aus der Hydrastis canadensis und der aus der Droge gewonnenen Alkaloide, mit Ausschluss des zur Zeit noch nicht untersuchten Canadin, neben einander gestellt und hoffe dadurch die Uebersicht über die bisherigen pharmakologischen Leistungen auf diesem Gebiet zu erleichtern. Siehe S. 154 und 155.

IV. Therapeutische Mittheilungen über die Hydrastis canadensis und ihre Alkaloide[1]).

Wie bereits an früherer Stelle hervorgehoben, sind die Hydrastis canadensis und deren Präparate in ihrem Heimathlande schon seit vielen Decennien zu therapeutischen Zwecken in ausgiebigster Weise im Gebrauch und werden bei Leiden der verschiedensten Art äusserlich und innerlich mit bestem Erfolge angewandt. Um so auffallender erscheint die Thatsache, dass das Mittel in Europa lange Zeit fast ganz unbekannt geblieben ist, bis Schatz gelegentlich der 56. deutschen Naturforscherversammlung zu Freiburg i. Br. im Jahre 1883 zuerst die Blicke der medicinischen Welt auf dasselbe richtete und es zur Heilung gewisser gynäkologischer Erkrankungen warm empfahl. Hierdurch angeregt wurde in erster Linie das Extr. Hydrast. canad. fluid. und späterhin auch das Hydrastinin in Form des salzsauren Salzes von vielen Klinikern am Krankenbette erprobt. Von den zahlreichen Mittheilungen über die mit dem neuen Heilmittel erzielten Resultate führe ich in Nachstehendem die mir zugänglich gewordenen an, wobei es mir gestattet sei, der Vollständigkeit wegen auch die Berichte der fremdländischen, insbesondere der amerikanischen Autoren aus älterer Zeit zu berücksichtigen, die ich zum grössten Theil nach den von Cerna gegebenen Referaten citire. Hierbei bin ich bestrebt gewesen, die chronologische Reihenfolge nach Möglichkeit einzuhalten und bringe zuerst die Mittheilungen über die Droge und das Fluidextract, denen sich die Berichte über Hydrastin und Hydrastinin anschliessen, und wobei die Literatur über Berberin gestreift wird.

Zum Schluss fasse ich auch hier, wie im vorigen Kapitel, ähnlich dem Vorgange Cerna's, das Hauptsächlichste in einer Tabelle zusammen, indem ich dadurch die Uebersichtlichkeit über den Stoff zu erhöhen hoffe.

---

[1]) Die für dieses Kapitel benutzte Literatur umfasst die Nr. 105—181 des Literaturverzeichnisses.

1. Die ältesten Angaben über Heilerfolge, welche mit der ganzen **Hydrastis canadensis** als solcher erzielt wurden, finden sich bei

Barton, der in einer Arbeit aus dem Jahre 1798 Folgendes berichtet: „Mir wurde von den Cherokee-Indianern mitgetheilt, dass sie den Krebs mit einer Pflanze heilen, deren Wurzel sehr bitter ist und die Hydrastis canadensis zu sein schien.“ In einer weiteren Mittheilung vom Jahre 1804 sagt derselbe Autor: „Die Hydrastis ist in einigen Theilen der Vereinigten Staaten ein Volksmittel. In den westlichen Theilen Pennsylvaniens und anderen ist ein alkoholischer Auszug der Wurzel als bitteres Tonicum im Gebrauch, und es kann keinem Zweifel unterliegen, dass unser Mittel in dieser sowohl, als auch in anderer Form mit viel Erfolg angewandt werden kann. Ein mit kaltem Wasser bereitetes Infus aus der Wurzel ist zum Waschen entzündeter Augen im Gebrauch.“

Rafinesque (1828) giebt an, die Pflanze werde von den Indianern bei wunden Füssen und vielen anderen äusseren Leiden als locales Tonicum angewandt. Innerlich werde sie in Form eines Infuses oder einer Tinctur bei Magen- und Leberleiden gebraucht und diene als Diureticum, Excitans und Escharoticum.

Howard empfiehlt Golden Seal bei Dyspepsie.

Beach (1833) constatirt, dass sie tonische Eigenschaften besitze und ein Laxans sei, welches bei dyspeptischen Störungen in Anwendung gezogen zu werden verdiene.

Thomson (1833) meint, die Hydrastis gewähre einen grossen Nutzen bei Magen- und Darmbeschwerden im Kindesalter, auch sei sie ein Regulator für den Stuhl und ein wurmtreibendes Mittel.

Lewis (1834) berichtet, die Droge sei ein ausgezeichnetes Mittel bei Ophthalmie, und

Sanborn (1835) giebt an, sie werde von den Indianern als Diureticum angewandt.

Kost empfiehlt die Hydrastis canadensis in Form eines Infuses bei Entzündungen der Schleimhäute und bei Erysipel.

Dunglison (1852) berichtet, dass in Kentucky Wunden mittelst localer Application der Pflanze behandelt werden.

Eingehendere Mittheilungen über die Aeusserungen der drei amerikanischen Schulen über Hydrastis canadensis finden sich in Lloyd's Buch „Drugs and Medicines of North-America“ 1884—1885. Die Homöopathen, hauptsächlich vertreten durch E. M. Hale, wandten das Mittel mit viel Erfolg bei den meisten Krankheiten der Schleimhäute an, als: Conjunctivitis, Otorrhöe, Katarrh der Tuba Eustachii, Rhinitis, Pharyngitis, bei Erkrankungen des Magens und Darmes, der Gallenwege, der Urethra, Vagina, des Uterus und anderen. In Anwendung gelangte meist eine Tinctur oder das salzsaure Hydrastin. Ausserdem erwies die Hydrastis sich als heilsam bei Hautkrankheiten, wie: Lupus, Psoriasis, Excoriationen, Geschwüren aller Art und entfaltete selbst bei Variola eine günstige Wirkung. Auch bei Leiden des Gastro-Intestinaltractus wird sie empfohlen und als ein Tonicum bezeichnet, welches selbst die Wirkungen der Chinarinde und ihrer Alkaloide übertrifft.

Die Eklektiker, vertreten durch J. M. Scudder, J. King sowie Z. Freeman und Newton, rühmen gleichfalls die tonisirende Wirkung der Hydrastis bei Krankheiten des Magendarmcanals und erzielten glänzende Erfolge bei Stomatitiden, verbunden mit gesteigerter Salivation, bei acuter und chronischer Pharyngitis und selbst bei geschwürigen Processen im Rectum. Weiter kam das Mittel in Anwendung, und zwar mit anscheinendem Erfolg, bei Rhinitis, in allen Stadien der Gonorrhöe, bei acuter und chronischer Conjunctivitis und bei Erkrankungen des Cervicalcanals mit profuser Secretion. Die Application war in allen diesen Fällen eine locale.

Unter den Allopathen ist es namentlich Bartholow, welcher die Hydrastis in ausgiebigster Weise anwandte und zu sehr günstigen Resultaten gelangte. Auf Grund seiner Beobachtungen am Krankenbett empfiehlt er das Mittel *innerlich* als vorzügliches Stomachicum und Tonicum bei Schwächezuständen nach acuten Krankheiten und bei Magenkatarrhen, welche mit fermentativen Processen einhergehen, die durch Sarcina ventriculi und andere Schädlichkeiten bedingt sind. Von entschiedenem Nutzen erwies es sich ferner bei Gastroduodenalkatarrhen in Folge von chronischem Alko-

holismus, selbst bei Complicationen mit Katarrh der Gallenwege und Icterus. Auch die Katarrhe des Ductus cysticus mit ihren Folgezuständen, wie Eintrocknen der Galle und Krystallisation des Cholesterins, werden durch den Gebrauch der Droge entschieden gebessert. In Anwendung gelangten bei derartigen Fällen die Tinctur oder das Extr. Hydrast. canad. fluid. in Dosen von 5—15 Tropfen 3mal täglich vor den Mahlzeiten. *Local* wandte Bartholow das Fluidextract mit günstigem Erfolge bei mercurieller und aphthöser Stomatitis an, sowie bei Gonorrhöe nach Ablauf des acuten Stadiums und namentlich bei Nachtripper (Gleet). Bei letzteren Affectionen kamen Injectionen mit Hydrastinlösung in Gebrauch. Als durchaus nützlich empfiehlt Bartholow das Mittel zu localer Anwendung bei folgenden Krankheiten: Spermatorrhöe, Prostatorrhöe, Katarrhen der Vaginal-, Urethral- und Uterinschleimhaut, ferner bei Ulcerationen und Erosionen der Cervix, bei Ulcus molle und alten Fuss- und Unterschenkelgeschwüren.

Miller (1858) erzielte mit Hydrastis canadensis vollständige Heilung in einem Falle von hartnäckiger Diarrhöe, begleitet von Nachtschweissen, bei einem 4 Wochen alten Kinde.

In neuerer Zeit (1872) hat Payne über einen Fall von Carcinoma mammae und einen von Carcinoma recti berichtet, die durch Behandlung mit Extr. Hydrast. canad. fluid. in einer Verdünnung von 1 : 60 günstig beeinflusst wurden. Die exulcerirten Tumoren reinigten sich sofort und gelangten allmählich zur Heilung.

Macauliffe berichtet über drei Fälle von Drüsenschwellungen (Boils) bei scrophulös beanlagten Kindern, die nach 8tägiger Behandlung mit dem Fluidextract, 4mal täglich 1 Dessertlöffel, zu vollständiger Heilung gelangten. In einem vierten Falle wurde die Entwickelung der Schwellung durch das Mittel coupirt.

Van der Espt erzielte bedeutende Besserung in einem Falle von schwerer Dyspepsie.

Bredin empfiehlt die Hydrastis in allen Stadien der Gonorrhöe.

Gordon verabreichte in zahlreichen Fällen von Uterusblutungen 20 bis 30 Tropfen der Tinctura Hydrastis in kurzen Intervallen, bis die Blutung zum Stillstand gelangte, worauf mit 2—5 Tropfen in 2—4stündlichen Gaben, je nach der Schwere des Falles, mit der Medication fortgefahren wurde. Bei Menorrhagien führten 2—5 Tropfen der Tinctur, 2—3stündlich gegeben, zu rascher Besserung. Nach Sistiren der Menses ist mit 2 Tropfen 2mal täglich bis zum Eintritt der nächsten Periode fortzufahren, worauf, wenn nöthig, wieder mit der Dosis gesteigert wird. Bei Dysmenorrhöe, abhängig von chronischer Endometritis, wurden durch 7—10 Tropfen der Tinctur, mit einer gleichen Menge einer Bromsalzlösung 2mal täglich verabfolgt, sehr günstige Resultate erzielt.

Blesch stellte ein an Drüsenschwellungen leidendes, scrophulös beanlagtes Kind von 4 Jahren in 5 Tagen durch Hydrastis her. Zur Verordnung gelangte 4stündlich 1 Theelöffel des Fluidextractes. Derselbe Autor will ferner eine ganze Reihe ähnlicher Fälle in 3—5 Tagen in gleicher Weise zur Heilung gebracht haben und zieht daher die Hydrastis bei scrophulösen Hautaffectionen allen anderen ähnlich wirkenden Mitteln vor.

Schatz erprobte ein von der Firma Parke, Davis & Comp., Detroit (Michigan), bezogenes Fluidextract aus der Hydrastis canadensis in 50 Fällen von Uterusblutungen und äussert sich sehr zufrieden über die mit demselben erzielten Erfolge. Nach seiner Ansicht entfaltet das Mittel hauptsächlich eine vasomotorische Wirkung, durch welche die Gefässe des Unterleibes und der Genitalien zur Contraction gebracht werden, so dass dadurch in diesen Gebieten Anämie erzeugt wird. Günstige Resultate ergaben sich daher namentlich bei Metrorrhagien in Folge von Myomen, wo Secale im Stich gelassen hatte, bei puerperalen Blutungen, bei Menorrhagien im jugendlichen und klimakterischen Alter ohne anatomische Ursachen, bei Molimina menstrualia rein congestiver Art und bei Endometritiden, bei welchen selbst nach Auskratzung des Uteruscavums die Blutungen fortbestanden. Mit dem Gebrauch des Mittels wurde meist eine Woche vor Eintritt der Menses begonnen, bei zu häufig eintretender Menstruation schon länger vor dem normalen Eintrittstermin. Die Dosis betrug ungefähr 3mal täglich 20 Tropfen. Von Nebenwirkungen verdient eine bemerkenswerthe Zunahme des Appetits Erwähnung, während unangenehme Erscheinungen sich nicht zeigten. Nur in einem Fall wurde eine gewisse Trägheit und in einem anderen Exaltationszustände beobachtet.

Eine wehenerregende Wirkung, wie sie an Thieren constatirt wurde (Fellner, Shiwopiszeff), vermochte Schatz, trotz wiederholter Versuche, beim Menschen nicht nachzuweisen.

Edgar Kurz in Florenz wandte das Fluidextract in gleicher Weise wie Schatz in einer grossen Reihe von Menstruationsanomalien, so namentlich bei zu langer Dauer der Periode und sehr profuser Blutung, an und erzielte Heilung. Auch gegen Blutungen bei Metritis, Oophoritis, intramuralen Uterusfibromen, bei mangelhafter Involution der Gebärmutter nach Abort u. dergl. erwies sich das Mittel als zweckmässig.

Heitzmann (Wien) theilt 14 Krankengeschichten mit, in welchen die Hydrastis zur Bekämpfung der Uterusblutungen in Anwendung gelangte. Der Erfolg war verschieden, je nach der Ursache der Blutung. Handelte es sich um schwerere anatomische Veränderungen, als: Endometritis villosa oder Neubildungen der Gebärmutter (Myome), so war der Erfolg zweifelhaft oder blieb ganz aus. Speciell bei Blutungen, die durch Myom veranlasst werden, zieht Heitzmann das Secale der Hydrastis entschieden vor, da ersteres nicht allein auf die Gefässe des Uterus, sondern auch auf diesen selbst einen Einfluss hat, was bei der Hydrastis nicht als feststehend zu erachten ist.

In einem Fall von Uterusblutung, die auf Hämophilie beruhte, und bei zwei Fällen von vorgeschrittener Lues, in welchen ebenfalls heftige atypische Blutungen auftraten, ohne dass merkliche anatomische Veränderungen der Schleimhaut nachzuweisen waren, liess die Hydrastis gleichfalls im Stich.

Ueberaus günstige Resultate dagegen wurden mit dem Hydrastisextract in den Fällen erzielt, bei welchen es sich um profuse Menstrualblutungen handelte, die in nur ganz oberflächlichen Erkrankungen des Endometriums ihren Grund hatten, und daher sieht Heitzmann in der Hydrastis canadensis ein souveränes Mittel zur Bekämpfung speciell der reinen Endometritis haemorrhagica.

Chrobak (Wien) empfiehlt das Extr. fluid. Hydrast. canad. insbesondere bei profusen Menses oder atypischen Blutungen, die durch Myom bedingt sind, und sah regelmässig Heilung eintreten, wenn das Mittel lange genug gebraucht wurde. Auf das Wachsthum der Geschwulst übt die Hydrastis keinen Einfluss aus. Schädliche Nebenwirkungen gelangten selbst bei monatelanger Anwendung nicht zur Beobachtung. Die Dosis betrug 80 Tropfen pro die.

Poehl empfiehlt das Extr. Hydrast. canad. fluid. in Dosen von 20 Tropfen mehrmals täglich gegen Metrorrhagie.

Shoemaker wandte die Hydrastis bei Hautkrankheiten *innerlich* und *local* an und bezeichnet sie gleichzeitig als ein Tonicum für den Magen und für die Leber. Nach seinen Berichten werden Hautkrankheiten, als: Seborrhoea sicca und oleosa, besonders wenn sie von Verdauungsstörungen abhängig sind, durch 10—20 Tropfen des Fluidextractes 3mal täglich oft in kurzer Zeit geheilt. Ausserordentliche Erfolge wurden bei scrophulösen Hautaffectionen erzielt. Auch bei Lupus, Sycosis, Furunkeln, Carbunkeln und Geschwüren, deren Ursache auf Ernährungsstörungen zurückzuführen war, leistete das Mittel vorzügliche Dienste. Selbst Ekzeme wurden durch den reichlichen Gebrauch des Mittels sehr gebessert und sogar geheilt. In Fällen von Eczema impetiginosum oder von Milchschorf bei Kindern gab Shoemaker kleine Dosen (1—5 Tropfen) des Fluidextractes 3mal täglich mit sehr gutem Erfolg. Bei allen diesen Krankheiten ist die tonisirende Wirkung der Droge das Massgebende und die bei Syphilis und kachektischen Zuständen erzielten Erfolge sind gleichfalls auf diese zu beziehen.

Immer wurde die *innerliche* Anwendung des Mittels mit einer *localen* combinirt, und letztere scheint die erstere noch zu übertreffen durch eine stimulirende und adstringirende Einwirkung auf die excoriirte oder entzündete Haut. — Einige Bemerkungen desselben Autors über seine therapeutischen Erfahrungen mit dem Hydrastin folgen weiter unten.

Mendes de Leon (Amsterdam) wandte, durch Schatz angeregt, das Extr. fluid. Hydrast. canad. in seiner gynäkologischen Privatpraxis an und berichtet über 40 Fälle, die mit dem Mittel behandelt wurden. Die Dosis betrug 15 bis 20 Tropfen 4—5mal täglich. Er erzielte vorzügliche Resultate bei Menorrhagien, bei katarrhalischen Zuständen der Schleimhaut des Uteruskörpers und der Cervix, bei chronischen Entzündungen des Beckenbindegewebes, bei Lageveränderungen des Uterus, bei klimakterischen Blutungen, sowie in zwei Fällen von Myom. Die Wirkung kommt nach An-

sicht Mendes' dadurch zu Stande, dass in Folge von Gefässcontractionen in den Unterleibsorganen die Congestion zu den Genitalien abnimmt und daher während der Periode sowohl die Blutung eine geringere wird, als auch die durch genannte pathologische Zustände bedingten Schmerzen vermindert werden oder ganz schwinden.

Von Nebenwirkungen beobachtete Mendes eine Steigerung des Appetits, wenn derselbe vorher verringert war. In zwei Fällen zeigten sich nervöse Erscheinungen: einmal eine starke Depression mit schwachem und frequentem Puls und Hallucinationen, das andere Mal sogar Delirien und kurz andauernde Bewusstlosigkeit. Im Allgemeinen ist Mendes der Ueberzeugung, dass die Hydrastis häufig von weit grösserem Nutzen sei als Ergotin und andere ähnlich wirkende Mittel.

Massini (Basel) heilte einen Fall von Magenschmerz, verbunden mit hartnäckiger Constipation, in welchem eine ganze Reihe üblicher Abführmittel versagt hatte, mit dem Extractum Hydrastis canadensis, von dem er 20 bis 30 Tropfen nach den Mahlzeiten nehmen liess.

Winckel spricht sich in seinem „Lehrbuch der Frauenkrankheiten" im Allgemeinen günstig über die Wirkung des Fluidextractes bei Uterusmyomen aus, da er bei vielen Kranken eine ganz frappante Wirkung in Bezug auf Abnahme der Blutungen beobachtete und bisweilen sogar ein Kleinerwerden der Geschwulst zu bemerken glaubte.

Fellner (Franzensbad) wandte die Hydrastis canadensis in 50 Fällen an: zunächst bei Metrorrhagien und Menorrhagien ohne Lage- und Texturveränderung des Uterus und bei virginalen Blutungen; ferner bei Blutungen im Gefolge von Metritis, Endometritis, Para- und Perimetritis, bei solchen in Folge von Subinvolutio uteri und bei Lageveränderungen der Gebärmutter. In den meisten Fällen war ein günstiger Erfolg des Mittels bemerkbar. Die Anwendung geschah unter gleichzeitiger Benutzung der Bade- und Trinkkur in Franzensbad und unterstützte meist die Wirkung letzterer. Beim Gebrauch des Mittels besserte sich der Appetit und Verdauungsbeschwerden verschwanden. Sehr günstigen Einfluss sah Fellner von der Hydrastisanwendung bei Fibromyomen, die nach mehrwöchentlicher Cur auffallend kleiner wurden. Bei Blutungen in Folge von Endometritis villosa, bei zwei Fällen von Schleimpolypen und einem Fall von fibrinösem Polyp mit Blutungen wurde kein Erfolg erzielt. Günstig erwies sich die Anwendung der Hydrastis canadensis noch bei Blutungen aus der Nase, einige Mal bei Hämorrhoidalblutungen und in einem Fall von Hämoptoë. Verordnet wurde das Fluidextract meist nach folgender Formel:

Rp. Extr. Hydrast. canad. fluid.
Vini malacensis āā 30,0.
Syrup. Cinnamomi 15,0.
M. D. S. 2—4stündlich 1 Theelöffel bis ½ Esslöffel.

Nach grösseren Dosen gelangten unangenehme Nebenerscheinungen zur Beobachtung. (Welche?)

Torggler (Innsbruck) injicirte in einem Fall behufs Einleitung der künstlichen Frühgeburt das Fluidextract subcutan, worauf sich schon nach einer halben Pravaz'schen Spritze leichtes Ziehen im Kreuz einstellte. Bei Anwendung einer ganzen Spritze erfolgte nach 20 Minuten eine deutliche Uteruscontraction, nach erneuter Injection einer vollen Spritze traten 3 kräftige Wehen ein, durch die die Cervix etwas verkürzt wurde. Mithin vermag das Mittel nach Ansicht Torggler's also auch beim Menschen Uteruscontractionen auszulösen. Die Injectionen waren nicht schmerzhaft und hatten für die Frauen absolut keine nachtheiligen Folgen.

Ananoff sah entschiedenen Nutzen von der Anwendung der Hydrastis canadensis bei Blutungen, welche abhängig waren von chronisch entzündlichen Processen des Uterus. Geradezu glänzende Resultate wurden erzielt bei Blutungen in der Schwangerschaft und in Fällen von drohendem Abort, da das Mittel keine (!) Wehen auslöst und somit keine Gefährdung der Schwangerschaft eintritt.

Woltering bezeichnet die Hydrastis canadensis als ein überaus nützliches Mittel bei Metrorrhagien nach Tumoren und Wochenbettleiden, sowie bei Uterus- und Eierstockentzündungen oder ähnlichen Krankheiten.

Pallin bringt eine Statistik von ungefähr 53 Fällen (eigene?), die im Laufe dreier Jahre mit Hydrastis behandelt wurden, und erblickt in dieser ein überaus

wirksames Mittel gegen chronische Gebärmutterentzündung und Blutungen aus den Genitalien.

Veit (jun.) empfiehlt die Anwendung des Fluidextractes (4mal täglich 20 Tropfen) besonders bei jungfräulichen Individuen, deren Menstruation in den ersten Jahren nach dem Eintritt sehr profus ist, da es den schlaffen oder noch nicht recht ausgebildeten Uterus zu tonisiren vermag. Ferner empfiehlt sich das Mittel, um bei beweglichen und durch Pessar retinirten Formen von Retroflexionen durch Tonisirung des Uterus den Wiedereintritt der Lageveränderung zu verhüten, wenn man nach einiger Zeit das Instrument entfernt. In nicht allzu hochgradigen Fällen von Endometritis und Metritis chronica ist das Extr. fluid. Hydrast. canad. geeignet, bei längerer Anwendung wesentliche Besserung zu bewirken. Weniger günstig sind die Erfahrungen, welche Veit bei 8 Patientinnen mit Myom machen konnte, indem bei diesen die Anwendung des Mittels sich meist völlig illusorisch erwies.

Fuchs berichtet über einen Fall von profuser Menstruation (2—3wöchentlicher Typus und 10—12tägige Dauer), die unzweifelhaft durch ein nahezu kindskopfgrosses Myom hervorgerufen wurde, welches der vorderen Uteruswand angehörte. Hierbei wurde das Extr. fluid. Hydrast. canad. unausgesetzt 3 Monate lang täglich 4mal zu je 20 Tropfen verabreicht. Schon die erste nach Beginn der Behandlung eintretende Regel wurde um 6 Tage hinausgeschoben und nach ¼ Jahr war der 28tägige Typus wieder hergestellt. Das Mittel wurde durchaus gut vertragen und nebenbei noch die Verdauung in günstiger Weise beeinflusst.

Shiwopiszeff hatte im Laufe von 1½ Jahren Gelegenheit, ca. 150 gynäkologische Fälle im Krankenhause Kaiser Paul's I. in Petersburg mit dem Fluidextract aus dem Rhizom von Hydrastis canadensis zu behandeln und bespricht die hierbei gewonnenen Resultate in seiner Inaugural-Dissertation. Die in Anwendung gelangten Dosen schwankten zwischen 20 Tropfen und 1 Theelöffel 3—4mal täglich und zwar wurden in mehr acuten Fällen, bei denen es sich um sehr reichliche Blutungen aus den Genitalien handelte, grössere Gaben in kürzerer Zeit verabfolgt, während bei chronischen Erkrankungen kleinere Dosen 3 Wochen und längere Zeit in Gebrauch kamen. Bei Blutungen rein congestiver Art (72 Fälle) wurden durchweg die glänzendsten Resultate erzielt. Bei chronischer Metritis und Endometritis, bei Erosionen und Hypertrophie der Portio vaginalis sistirten die Blutungen, die oft Wochen und Monate lang bestanden und jeder anderen Behandlungsweise getrotzt hatten, nach 2- bis höchstens 4tägigem Gebrauch regelmässig vollständig. Bei fortgesetztem Gebrauch des Mittels bei chronischer Metritis verkleinerte sich der Uterus sichtlich, die Schmerzen verloren sich und etwa bestehender Fluor albus verschwand. Bei Neubildungen des Uterus: Carcinomen, Sarkomen, Myomen, Polypen, versagte die Hydrastis; in einigen Fällen von Fibromyom liess sich eine günstige Beeinflussung durch das Mittel nicht verkennen. Bei Dysmenorrhöen und Metrorrhagien in Folge von Lageveränderungen der Gebärmutter, sowie bei Blutungen im Klimakterium und bei Menorrhagien ohne nachweisbare anatomische Ursache leistete das Fluidextract Vorzügliches, namentlich wenn die Darreichung desselben schon einige Zeit vor der zu erwartenden Menstruation begonnen wurde. Die Schmerzen verloren sich sehr schnell und bei fortgesetztem Gebrauch des Mittels gelang es fast stets, die Periode in den normalen Grenzen zu halten. Atonische Blutungen post partum eigneten sich weniger für die Behandlung mit Hydrastis, doch liess sich auch hier nach grösseren Gaben (3—4mal täglich 1 Theelöffel) in einigen Fällen eine gewisse Beeinflussung des Zustandes nicht verkennen. Bei Blutungen in der Schwangerschaft oder bei drohendem Abort (2 Fälle) entsprach die Hydrastis nicht den an sie gestellten Erwartungen, vielmehr wurden durch dieselbe deutliche Wehen ausgelöst, so dass das Mittel schleunigst ausgesetzt und eine Opiumbehandlung eingeleitet werden musste. In Folge dessen hält Shiwopiszeff die Hydrastis in solchen Fällen für contraindicirt. Anders verhält es sich bei schon eingetretenem Abort oder bei Blasenmole, wobei die Hydrastis durchaus am Platze ist und in 9 Fällen ausgezeichnete Dienste leistete. Bei para- und perimetritischen Processen, die mit Blutungen aus den Genitalien und starken Schmerzen im Unterleibe combinirt zur Behandlung gelangten, vermochte Shiwopiszeff nach Verabreichung von Extr. fluid. Hydrast. canad. keine Besserung zu erzielen und musste daher zu anderen therapeutischen Massnahmen gegriffen werden. In Fällen von Blutungen, die als Folgezustände

constitutioneller Leiden oder als Theilerscheinungen anderer Organerkrankungen auftreten, konnte durch die Hydrastis ebenfalls keine Besserung erzielt werden.

Unangenehme Nebenerscheinungen wurden durch die Medication in keinem der behandelten Fälle beobachtet, selbst nicht, wenn das Mittel Wochen lang ohne Pause gebraucht wurde. Die Mehrzahl der Kranken empfand nach Einnahme der gewöhnlichen Dosis ein angenehmes Wärmegefühl im Epigastrium und Magen, das sich bei grösseren Gaben zu einem leichten Brennen steigerte. Bei Dosen von 30 Tropfen oder mehr wurde bisweilen nach circa 15—20 Minuten ein leichtes Gurren in den Därmen vernommen, das bedeutend stärker erschien, wenn das Mittel nüchtern genommen wurde (Auslösung peristaltischer Bewegungen durch Hydrastin und vielleicht auch Canadin?); Aufstossen, Erbrechen oder Schmerzen im Epigastrium wurden selbst nach den grössten Dosen nie bemerkt. Selbst nach 3—4wöchentlichem ununterbrochenem Gebrauch des Mittels waren nicht nur keine dyspeptischen Störungen zu beobachten, sondern vielmehr eine deutliche Verbesserung des Appetits und der Verdauung zu verzeichnen, ja, in 6 Fällen von Gastralgie trat nach 2—3 Gaben von 20 Tropfen bedeutende Besserung und Genesung ein. Nach grossen Dosen (1 Theelöffel) trat eine Beschleunigung des Pulses bei allen Patientinnen ein, doch selten um mehr als 10 Schläge in der Minute. Bei blutarmen und nervösen Individuen wurde öfters eine narkotische Wirkung beobachtet. Sofort nach Eingabe des Mittels stellte sich bei den Patientinnen eine angenehme Müdigkeit und Schläfrigkeit ein, so dass 4 sonst an Schlaflosigkeit leidende Kranke schon nach den gewöhnlichen Dosen in tiefen Schlaf verfielen, obgleich kein anderes Narkoticum gereicht wurde. Kopfschmerz, Schwindel, Ohrensausen, Motilitäts- oder Sensibilitätsstörungen kamen nie vor, ebenso wenig nervöse Aufregung, Hallucinationen oder gar Delirien. Auf die Harnorgane übte das Mittel keine Wirkung aus, und es gelang nie, die Alkaloidreactionen auf Hydrastin und Berberin mit dem Harn zu bekommen, weshalb Shiwopiszeff der Ansicht ist, dass diese Alkaloide im Organismus zersetzt werden.

Rutherford theilt 5 Fälle mit, die er wegen starker Blutungen bei Fibromyomen mit Hydrast. canad. zu behandeln Gelegenheit hatte und bei denen das Mittel stets den gewünschten Erfolg bedingte.

Koeniger wandte das Fluidextract der Hydrast. canad. in Gaben von 20—30 Tropfen 3mal täglich bis 2stündlich bei Lungenblutungen an; die Wirkung war selbst bei stärkerer Hämoptoë in vielen Fällen unzweifelhaft günstig. In einer Anzahl von Fällen mit periodisch auftretenden Blutungen (Hämoptyse während der Menses?) hatte das Mittel, prophylaktisch genommen, ausnahmslos den Erfolg, den Eintritt der Blutung zu verhüten. Auch auf den Magen wirkte das Fluidextract günstig ein und erwies es sich bei Appetitlosigkeit als ein gutes Tonicum und Appetit beförderndes Mittel. Schädliche Nebenwirkungen zeigten sich selbst bei längerem Gebrauch niemals, nur trat hin und wieder nach Gaben von mehr als 40 Tropfen vorübergehend Kopfschmerz auf.

Schmidt (Prag) beschreibt einen Fall von Uterusmyom, bei dem nach 3½ Monate langem Gebrauch von Extr. fluid. Hydrast. canad. nicht nur die bis dahin unregelmässigen und profusen Menses zur Norm zurückkehrten, sondern auch eine deutliche Abnahme der Grösse des anfangs mannskopfgrossen Tumors constatirt werden konnte. Weder der Appetit noch die Excretionen litten unter der Anwendung des Mittels.

Felsenburg hat das Extr. fluid. Hydrast. canad. in einer Reihe von Fällen bei chronischer Pharyngitis mit und ohne Vergrösserung der Tonsillen angewandt. Die Behandlung bestand in täglichen Gurgelungen. Die überaus zufriedenstellenden Erfolge geben diesem Autor Veranlassung, das Mittel bei chronischen Erkrankungen der Schleimhäute warm zu empfehlen.

Cabanes empfiehlt die Hydrastis als ein vortreffliches Mittel bei Uterusblutungen und Dysmenorrhöe und hebt hervor, dass die Verdauung durch dieselbe gebessert und der Appetit angeregt werde. Auch bei Dyspepsie, als Folgeerscheinung von chronischem Alkoholismus, wurden ausgezeichnete Erfolge erzielt.

Böttrich (Hagen i. W.) zieht die Hydrastis zur Behandlung der Hämoptoë heran, sobald die ersten Symptome durch Einhaltung absoluter Ruhe und die Anwendung von Morphium, sowie Plumb. acet. mit Opium geschwunden sind. Auch bei Hämoptysis verordnet er neben Inhalationen mit Liq. ferri sesquichlorati die Hydrastis zu innerem Gebrauch und erzielte mit dem Mittel vorzügliche Erfolge. In einem Fall von hysterischer Hämoptoë (Patientin war

weder hereditär belastet, noch zeigten sich irgend welche krankhafte Erscheinungen an den Lungen) stand die Blutung nach 8tägiger Anwendung von Hydrastis.

Eine günstige Wirkung entfaltete das Mittel auch bei häufigem Auftreten von Blutungen aus der Nase, und Böttrich ist gerade hier mit den Erfolgen ausgezeichnet zufrieden.

Glatter (Wien) macht die Mittheilung, dass die Hydrastis im Stande sei, Blutungen aus den Genitalien, insbesondere auf endometritischer Basis beruhende Menorrhagien und atypische, durch beginnende Myomentwicklung hervorgerufene Blutungen günstig zu beeinflussen. In welcher Weise das Mittel seine Wirkung entfaltet, will er nicht entscheiden; gewiss sei, dass es dem Secale cornutum vorzuziehen ist, da es auf das Herz nicht so schlecht einwirke (?). Die Menstruation wird um Tage, ja um Wochen hinausgeschoben. In einem Falle, wo er wegen zu häufigen Auftretens der Regel 3 Monate hindurch täglich 3mal 20 Tropfen nehmen liess und in der Zeit mit der Wirkung sehr zufrieden war, blieb die vierte Menstruation aus, worauf die Menses 2 Monate lang sistirten, trotzdem das Mittel wegen Verdacht auf Schwangerschaft ausgesetzt wurde, um nach Ablauf dieses Zeitraums in regelmässiger Folge wieder aufzutreten. Glatter weist ferner darauf hin, dass die Hydrastis auf die physiologische menstruale Blutausscheidung in gleicher Weise einwirke, wie auf pathologisch veränderte Menses, wodurch die Ansicht gestützt werde, dass es sich um eine Einwirkung des Mittels auf diejenigen nervösen Centra handle, von welchen der Impuls zum Eintritt der Menstruation ausgeht.

Cruse hatte Gelegenheit, die Hydrastis bei Hämoptoë der Phthisiker anzuwenden und fand, dass dieses Mittel nicht nur auf die Lungenblutungen von günstigem Einfluss war, sondern dass auch die Nachtschweisse gänzlich unterdrückt wurden. Dieser Erfolg trat besonders deutlich in einem Falle hervor, wo es sich um einen Phthisiker im letzten Stadium handelte. In anderen Fällen, wo Atropin, Agaricin, Sulfonal und Mutterkorn bei Nachtschweissen im Stich gelassen hatten, war Extr. fluid. Hydrast. canad., 30 Tropfen Abends vor dem Schlafengehen genommen, von guter Wirkung.

Palmer (1891) theilt mit, er habe die Hydrastis bereits seit 30 Jahren bei entzündlich afficirten Schleimhäuten, insbesondere der des Pharynx, mit guten Resultaten local angewandt. Nicht minder günstige Erfolge sah er bei Anwendung des Mittels, wenn möglich in directer Application, auf die krankhaft afficirte Bronchialschleimhaut. Seit 4 Jahren verwendet er das Mittel zu Inhalationen mittelst Dämpfen. In einem Falle wurde diese Inhalation bei Bronchitis und chronischer Hepatisation der Lunge angewandt, worauf nicht nur die Bronchitis, sondern auch die Hepatisation schwand. Seit 3 Jahren gebraucht Palmer das Mittel auch bei Phthise verschiedenen Grades mit sehr zufriedenstellendem Erfolg. Im ersten Monat verschwinden die Nachtschweisse, Husten und Expectoration werden geringer, der Appetit steigt und das Körpergewicht nimmt zu. In Verbindung mit Kochsalz 1 : 3 sind die Erfolge noch günstiger.

Fedorow (1892) erzielte bei hartnäckigem Erbrechen der Schwangeren sehr schnellen Erfolg nach Verabreichung von Hydrastis. Er giebt 4mal täglich 20 Tropfen vom Fluidextract.

Bossi (1891) theilt mit, das Extr. fluid. Hydrast. canad. sei in Gaben von 100—200 Tropfen pro die in 3—4 Einzeldosen in allen Stadien der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes ohne Gefahr für Mutter und Kind curativ und prophylaktisch gegen Blutungen anwendbar und sehr zu empfehlen.

Von Olszewski ist das Fluidextract unserer Pflanze als schweissverhinderndes Mittel mit grossem Erfolg erprobt worden. Bei 73 Fällen von Lungenphthise hat er in 70 Fällen den Schweiss beseitigt. 20—30 Tropfen in der Nacht eingenommen, unterdrückten nicht stets die Schweisse, aber dieses Resultat wurde constant erzielt, wenn das Mittel einige Tage hindurch zu 20 bis 30 Tropfen 2—3mal in 24 Stunden gegeben wurde. Erbrechen in 2 Fällen. Aehnlich wirkte Ergotin und zwar entweder zu 15 Tropfen täglich innerlich oder subcutan zu 20 Tropfen.

Mit letztgenannter Mittheilung schliessen die mir bekannt gewordenen Veröffentlichungen über die therapeutische Verwendung des Fluidextractes aus der Hydrastis canadensis; ich lasse im Nachstehenden die Berichte über die praktische Verwendung des Hydrastin

und des Hydrastinin folgen. — Während das erstgenannte Alkaloid in Europa bisher nicht vermocht hat, sich einen Platz im Arzneischatz zu erobern und auch in Amerika seiner Giftigkeit wegen in den letzten Jahren wohl kaum mehr in ausgiebiger Weise zu innerlichem Gebrauch in Anwendung kommt, findet das Hydrastinin, wie es den Anschein hat, immer mehr und mehr Anhänger, wenn auch die Zahl der bis jetzt in der Fachliteratur veröffentlichten Krankengeschichten und Besprechungen eine relativ geringe ist.

2. Das **Hydrastin** in Form seiner Salze betreffend, beschränkt sich seine Anwendung auch in Amerika hauptsächlich auf äussere Applicationen bei Augen- und Ohrenleiden, Hautkrankheiten u. dergl. Die auf diesen Gebieten von den amerikanischen Autoren mitgetheilten Resultate lauten im Allgemeinen nicht ungünstig; das Mittel scheint hierbei auch eine local anästhesirende Wirkung zu entfalten. Ich bespreche zunächst die äusserliche Anwendung.

Charles Burnett in Philadelphia berichtet über mehrere Fälle von Otorrhöe, die er äusserlich mit Hydrastinum boricum behandelte und bei denen er constatiren konnte, dass selbst in Fällen, wo reine Borsäure Reizzustände und Schmerzen hervorrief, die Patienten bei genanntem Präparat über keinerlei Unbehagen klagten und die Heilung in einiger Zeit prompt erfolgte.

Sattler gebrauchte das Hydrastin ebenfalls in der Ohren- und Augenpraxis mit ermuthigendem Erfolge. Er empfiehlt es bei verschiedenen Erkrankungen der Conjunctiva, besonders bei Conjunctivitis chronica sicca. Auch bei Conjunctivitis follicularis granulosa und Blepharitis marginalis wandte er es mit guten Resultaten an. Das Mittel übt nach diesem Autor „einen besonderen localen Effect aus, indem es eine mehr weniger ausgesprochene Hyperämie der Conjunctiva hervorruft und dadurch einen acuten Reiz auf die Vascularisation und Secretion ausübt“. Zur Anwendung gelangte eine 5%ige Lösung des Hydrastinum hydrochloricum. Schwächere Lösungen hatten einen tonisirenden Einfluss auf die Schleimhaut, stärkere dagegen einen mehr weniger reizenden. Contraindicirt ist das Mittel bei allen Erkrankungen der Cornea, Iris und des inneren Auges, da sich seine Wirkung nur auf die Conjunctiva beschränkt. Als von entschiedenem Werth erwies sich das Alkaloid in der Ohrenheilkunde, besonders bei reizenden, eitrigen Ausflüssen aus dem Ohr und bei Affectionen des äusseren Gehörganges, bei welchen Erkrankungen die gewöhnlichen mineralischen Adstringentien vom Hydrastin weit übertroffen werden. Auch in 2 Fällen von acuter und 5 Fällen von chronischer purulenter Otitis media war das Hydrastin von zweifellosem Werth. Sämmtliche Patienten wurden bedeutend gebessert. Selbst in Fällen von Granulationen und polypösen Wucherungen erwies sich das Mittel, in Pulverform applicirt, als nützlich, indem es das Verschwinden dieser Hypertrophien bewirkte.

Shoemaker (vergl. p. 159) wandte, da die locale Application des Extr. fluid. Hydrast. canad. unangenehme Flecke auf Kleidern und Wäsche zurücklässt, statt dieses späterhin vielfach das salzsaure Hydrastin an und sah bei Hyperidrosis, Seborrhöe, Akne, Ekzem und verschiedenen Geschwüren höchst zufriedenstellende Erfolge. Das Mittel wurde von ihm in 1—5%iger alkoholischer Lösung oder als 2—12%ige Salbe verordnet.

Langdon behandelte 6 Fälle von Gonorrhöe nach Ablauf der ersten acuten Symptome mit Hydrastinum hydrochloricum, welches in wässeriger Lösung (0,06—0,12 : 30,0) zu Injectionen in die Harnröhre ordinirt wurde. Die Resultate waren sehr gute, und selbst bei Nachtripper (Gleet) erwies sich das Mittel von grösstem Werth, besonders wenn mit schwachen Lösungen (1 : 1000) begonnen und diese allmählich, je nach Bedarf, verstärkt wurden.

Innerliche Anwendung erfuhr das Hydrastin durch

Bartholow, der es als Antipyreticum und Antiperiodicum, doch anscheinend mit wenig Erfolg, verordnete. In 2 Fällen von Intermittens acuta

gab er Hydrastin von Wayne in Cincinnati in Dosen von 1 Gran 3mal vor der zu erwartenden Attaque. Im ersten Fall wurde der Anfall zwar abgeschwächt, aber keineswegs coupirt, im zweiten dagegen war der Erfolg ein guter. In drei weiteren Fällen von chronischer Intermittens kam die 3—4fache Dosis in Verwendung, wobei in zwei allerdings sehr bösartigen Fällen der Erfolg ausblieb, da die Patienten das Mittel nicht vertrugen und zu Chinin gegriffen werden musste. Hieraus folgert Bartholow, dass bei fieberhaften Processen den Chinaalkaloiden entschieden der Vorzug vor dem Hydrastin zu geben sei. — Auch bei Tripper verordnete Bartholow das Hydrastin in wässeriger Lösung zu Injectionen in die Urethra und ist er mit den gewonnenen Resultaten zufrieden.

Mays, welcher, wie oben dargethan, die Wirkung des Hydrastin hauptsächlich an Thieren studirte, wandte dasselbe späterhin auch am Krankenbette an und will gute Erfolge bei katarrhalischen Zuständen des Magens und Darmes, sowie in einem Fall von Kachexie bei chronischem Alkoholismus gesehen haben.

Bordi sah weder vom Hydrastin noch auch vom Hydrastisextract bei Hämorrhagien im Puerperium günstige Erfolge. Auch in den ersten Stunden post partum bewirkten beide Mittel keine Verminderung des Blutverlustes und hatten keinen Einfluss auf die Involution des Uterus. Dagegen waren die Nachwehen der Mehrgebärenden danach seltener und unbedeutender. Auf den Lochialfluss und die Austreibung von Coagula schien Hydrastin retardirend zu wirken. Im Harn liess sich das Hydrastin in unverändertem Zustande ohne Mühe wiederfinden.

3. Das **Hydrastinin** wurde, wie in pharmakologischer Hinsicht, so auch therapeutisch zuerst von

Edm. Falk (1890) erprobt, der in der Privatklinik des Dr. Landau in Berlin an einer Reihe von gynäkologischen Fällen seine Beobachtungen anstellte. In Anwendung gelangte das salzsaure Salz, welches in Dosen von 0,05—0,10 g in wässeriger Lösung subcutan injicirt wurde. Als besonders zuverlässig erwies sich das Mittel bei Uterusblutungen in Folge von einfacher hyperplastischer Endometritis und congestiver Dysmenorrhöe (5 Fälle), sowie bei Menorrhagien jungfräulicher Individuen, indem durch Contraction der Gefässe der Blutzufluss zu den Genitalien vermindert wird. Die Blutungen wurden schnell und dauernd zum Schwinden gebracht, namentlich wenn das Mittel prophylaktisch vor Eintritt der zu starken Menstruation verabreicht wurde. Selbst in Fällen, bei denen Ergotin und sogar Abrasio uteri im Stich gelassen hatten, wurde durch Hydrastinin Heilung erzielt. Auch bei Menorrhagien wegen Uterusmyom (13 Fälle) gelang es durch prophylaktische Darreichung des Mittels fast stets, die zu starke Menstruation abzuschwächen und das Wiedereintreten derselben hinauszuschieben. Weniger sicher war der Erfolg bei chronischer Metritis und bei Blutungen in Folge schwerer Neurosen; dagegen empfiehlt Falk auch bei Blutungen aus anderen Organen (Darm) das Hydrastinin hydrochlor. als nützliches Heilmittel. Nach den Injectionen klagten die Frauen wiederholt über wehenartige Schmerzen, die mehrere Stunden anhielten. Irgend welche Reizerscheinungen oder Schmerzen an der Injectionsstelle fehlten, dagegen traten Verhärtungen und Knötchen auf und vereinzelt zeigte sich auch eine Sugillation, die jedoch nach 2—3 Tagen schwand.

Czempin und Emanuel (Berlin 1891) verabfolgten bei Blutungen das Mittel mit ganz vereinzelten Ausnahmen nicht subcutan, sondern per os und zwar in Form von Trochisken, welche 0,025 des salzsauren Alkaloides und 1,0 Zucker enthielten und 4mal täglich zu je 1 Stück genommen wurden, oder als Perles gelatineuses (Freund-Merck) à 0,025 g Hydrastinin. hydrochlor. Diese wurden 4—5mal täglich 2—3 Tage genommen und zwar meist in den ersten Tagen der auftretenden Blutung, selten schon einige Tage vor der zu erwartenden Menstruation. Wo diese Dosis nicht half, waren grössere Gaben ebenfalls erfolglos. In Behandlung gelangten Patientinnen mit Endometritis consecutiva (12 Fälle), Endometritis chronica (20 Fälle), Myoma uteri (4 Fälle) und Congestionszuständen verschiedener Art (11 Fälle), im Ganzen 47 Fälle. Hiervon wurden 26 sehr gute Erfolge, 9 geringe und 11 negative Resultate erzielt; zu letzteren gehörten die 4 Myome. Schädigende Nebenwirkungen ergaben sich nicht. Da das Hydrastinin durch seine gefässcontrahirenden Eigenschaften vorzugsweise auf die kleinen Gefässe der Schleimhaut zu wirken scheint, nie aber Contractionen

der Uterusmuskulatur auslöst, so hält Czempin dasselbe in allen den Fällen für indicirt, „wo eine gesunde Uterusschleimhaut durch Functionsstörungen der Ovarien (Klimakterium) oder durch pathologische Zustände der Adnexa in einen Zustand der Congestion versetzt ist und zu Meno- oder Metrorrhagien Veranlassung giebt. Es ist ferner in denjenigen Fällen anzuwenden, in denen durch chronisch katarrhalische Erkrankungen der Uterusschleimhaut eine Neigung zu stärkeren menstruellen oder atypischen Blutungen besteht."

Archangelsky stellte vergleichende Beobachtungen über die Wirkung des Secale cornutum und des Hydrastinin auf die Involution des Uterus bei Wöchnerinnen an, wobei sowohl Primi- als Multiparen berücksichtigt wurden. Es ergab sich, dass das Hydrastinin in Dosen von 0,1 g 1 mal täglich subcutan injicirt den Uterus schneller involvire als 2 mal tägliche Gaben von 0,60 g Secale cornutum per os. Besonders ist dieses bei Multiparen der Fall. Als Cardiacum in 4 Fällen versucht (in Pillen zu 0,05 g, täglich 3—4 Stück), ergab sich 1 mal ein positiv günstiges Resultat, in 2 Fällen war der Erfolg ein zweifelhafter und im 4. Falle blieb jede Wirkung aus. Das Mittel wurde gut vertragen. Bei subcutaner Injection einer 10%igen Lösung stellte sich an der Injectionsstelle ein Kältegefühl mit nachfolgender Anästhesie ein, späterhin traten daselbst kleine Knötchen auf, die indess bald wieder schwanden. Eine anästhesirende Wirkung des Mittels wurde auch an excoriirten und schmerzhaften Körperstellen nach Application einer 10%igen Lösung auf dieselben constatirt. Durch Instillation einer derartigen Lösung (1—2 Tropfen) in den Conjunctivalsack trat eine Erweiterung der Pupille ein, die nach 2—3 Stunden ihr Maximum erreichte und ca. 12 bis 15 Stunden andauerte.

Baumm, Director der Provinzial-Hebammen-Lehranstalt zu Oppeln, und sein Assistenzarzt Dr. Faber stellten (1891—1892) an einem grösseren Krankenmaterial Versuche mit dem Hydrastinin an, die zu folgenden Ergebnissen führten. In der dritten Geburtsperiode lässt das Hydrastinin bei stärkeren atonischen Blutungen (31 Fälle) im Stich, da sich eine wehenerregende Wirkung hier nicht nachweisen lässt und leistet es mithin nicht mehr als die Secalepräparate. Auch die praktische Bedeutung der durch Hydrastinin bewirkten Gefässcontraction stellt Baumm für die dritte Geburtsperiode in Abrede, da angestellten quantitativen Blutbestimmungen zu Folge eine nennenswerthe Blutersparniss in der dritten Geburtsperiode beziehungsweise in den ersten Stunden nach der Geburt sich nicht feststellen liess. Aus Versuchen, die an Schwangeren und Kreissenden vor Ausstossung des Kindes angestellt wurden, ging indess hervor, dass das Hydrastinin den schwangeren Uterus zweifellos zu Contractionen reize; dieselben weichen aber insofern von der normalen Wehe ab, als sie den gesammten Uterus — also auch das untere Segment — betreffen und den Charakter eines oft lang andauernden Tetanus (bis 15 Minuten) zeigen, ähnlich den nach Secaleverabfolgung, so dass der Fortgang der Geburt eher verzögert als beschleunigt wird. An einem gynäkologischen Material von 15 Fällen der verschiedensten Art angewandt, hatte das Hydrastinin in 9 Fällen eine gute, in 6 Fällen eine befriedigende Wirkung.

Strassmann in Giessen stellte (1891) Beobachtungen über die Wirkung des Hydrastinin in 3 Fällen von Blutungen intra und post partum an, bei welchen 0,2 g erfolgreich subcutan injicirt wurden. Wehen wurden durch das Mittel selbst am graviden Uterus nicht hervorgerufen. Auch in 24 gynäkologischen Fällen kam das Hydrastinin in Anwendung. Hier handelte es sich um Menorrhagien nach schweren, operativ beendeten Geburten, um solche bei Endometritis, chronischer Parametritis und Blutungen auf nervöser Basis. Ferner kamen in Betracht Metrorrhagien im Anschluss an puerperale Vorgänge, Erkrankungen der Parametrien und Tuben, sowie 4 Fälle von Myoma uteri. In Anwendung kam das Hydrastininum muriat. subcutan in Dosen von 0,05—0,2 g und hauptsächlich per os als Perles gelatineuses à 0,025 g (Freund-Merck) in Dosen bis zu 0,15 g pro die. Der Erfolg war ein günstiger; durchschnittlich trat er nach 2—3 wöchentlicher Behandlung und Verbrauch von 1,0—1,5 g des Mittels ein und wurden nie irgend welche üble Nebenwirkungen beobachtet. Die grösste von einer Patientin verbrauchte Menge betrug 4,15 g im Laufe von 34 Tagen. Abscedirungen oder Schmerzen an der Injectionsstelle fehlten stets. Bei einigen Patientinnen zeigte sich nach dem Gebrauch der Perles vermehrter Appetit; in 3 Fällen konnte ein Sinken der Pulsfrequenz beobachtet werden.

Abel in Berlin wandte (1892) das Hydrastinin in einer grossen Zahl von

Fällen gegen Gebärmutterblutungen an, denen entweder ein objectiver anatomischer Befund zu Grunde lag (Endometritis, Metritis, Parametritis, Myom, Tubar- und Tuboovarialtumoren), oder bei denen ein solcher fehlte (Meno- und Metrorrhagien). Zur Anwendung gelangte das salzsaure Hydrastinin in 10%iger wässeriger Lösung und zwar in Dosen von 0,50—1,0 g subcutan. Die Injectionen waren schmerzhaft und wurden je nach der Schwere des Falles 1mal wöchentlich bis 1mal täglich ausgeführt. „Die Frauen klagen nach den Injectionen, die auf der rechten und linken Unterbauchseite gemacht wurden, über brennende Schmerzen, die nicht lange anhalten und durch kalte Umschläge gemildert werden können. Am Tage nach der Injection verfärbt sich die Injectionsstelle häufig in der Grösse eines Zweimarkstückes blauschwarz; einmal dehnte sich diese Verfärbung über den ganzen Unterleib aus. Dieselbe schwindet allmählig wieder und es bleibt an der Injectionsstelle eine Induration übrig, die nur langsam schwindet und noch lange Zeit auf Druck schmerzhaft ist. Abscesse traten niemals auf.“ Bei den ovariellen Blutungen wurde die Periode bei 2—3wöchentlicher Anwendung des Hydrastinin fast ausnahmslos und in den meisten Fällen auch dauernd normal; bei Endometritis schwanden die Blutungen bei länger fortgesetztem Gebrauch des Mittels. Ebenso günstig waren die Resultate bei Metritis, Parametritis chronica und einem Fall von Pyosalpinx sinistra, während in einem Fall von Pyosalpinx duplex der Erfolg ausblieb. Auch bei Blutungen intra graviditatem (3 Fälle) leistete das Hydrastinin gute Dienste. Die Wirkung des Mittels zeigte sich erst nach längerem Gebrauch; dasselbe ist daher bei acut auftretenden Blutungen nicht anzuwenden. Abel ist der Ansicht, dass durch die Behandlung mit Hydrastinininjectionen die Uterusausschabungen sowohl als auch die operative Entfernung der erkrankten Organe per laparotomiam bedeutend eingeschränkt werden könnten.

Gottschalk (Berlin) zieht das Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen dem Fluidextract aus der Hydrastis canadensis vor, da es schneller und sicherer als dieses wirke. Günstige Erfolge wurden erzielt namentlich bei Gebärmutterblutungen, welche auf gesteigerte Congestion zum Uterus zurückzurufen sind und bei Menorrhagien verschiedener Art. Palliativen Nutzen gewährt das Mittel bei Blutungen, welche in einer Endometritis ihr pathologisch-anatomisches Substrat haben. Die Anwendung geschah entweder per os (Maximaldosis 3mal täglich 0,05 g) oder meist subcutan, wobei die Glutäalgegend bevorzugt wurde, ohne dass jemals Infiltrationen oder gar Verfärbungen an der Injectionsstelle aufgetreten wären. War die Dosis per os zu hoch gegriffen, so gelangten oft Uebelkeit und Magenschmerz zur Beobachtung.

Kiseleff (vergl. p. 153) behandelte (1892) einige Epileptiker mit Hydrastinin in täglichen Gaben von 0,06—0,12 g in refracta dosi und will günstige Erfolge erzielt haben.

Hausmann empfiehlt das Hydrastinin in Dosen von 25 mg 3—4mal täglich in Pulverform in Fällen von Lungenblutungen, wo Atropin contraindicirt ist und lässt das Mittel nach dem Sistiren der Blutung noch 8—14 Tage 1mal täglich weiter brauchen.

Wild (Cassel) endlich beobachtete bei einer Patientin, welche wegen profuser Menstruation ohne nachweisbare Ursache im Laufe von 43 Tagen 17 Injectionen von Hydrastinin à 0,1 g erhalten hatte, das Auftreten einer ausserordentlich hartnäckigen und schmerzhaften Pharyngitis. Bei der objectiven Untersuchung zeigten sich an der hinteren Rachenwand umschriebene Plaques, welche etwa 2 mm hoch sich von der anfangs normal erscheinenden, späterhin aber auch stark gerötheten Schleimhaut abhoben. Dabei bestanden heftige bis zum Ohr ausstrahlende Schmerzen, die das Schlucken von festen Speisen dauernd, das von flüssigen zeitweise unmöglich machten. Alle angewandten Mittel blieben erfolglos. Die Genesung erfolgte erst 13 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome. Bei einer erneuten Injection von 0,07 g Hydrastinin zeigte sich dasselbe Krankheitsbild. Die menstruelle Blutung blieb unbeeinflusst. Wild fasst diese durch Hydrastiningebrauch verursachten Beschwerden als Folge einer Lähmung secretorischer Nerven auf.

4. Was das **Berberin** anlangt, so sind die Mittheilungen über die therapeutische Verwendung desselben in neuerer Zeit sehr spärlich, und auch in den ersten Jahren nach seiner Reindarstellung scheint es sich, wenigstens in Deutschland, wenig Anhänger erworben zu haben.

Der erste, welcher dieses Alkaloid als Heilmittel anwandte und es als Stomachicum, besonders in der Reconvalescenz nach fieberhaften Erkrankungen, empfahl, war Buchner, der sich auch lobend über seine „dem Rhabarber ähnliche Wirkung“ auf die Gallenabsonderung ausspricht. Auch L. Koch wandte es bei Verdauungsstörungen verschiedener Art in Dosen von 1 bis 3 g 3mal täglich bis 3stündlich an und äusserte sich über dasselbe wie folgt: „Die Wirkung des Berberin ist in seiner Analogie mit dem Gallenbitter begründet, wodurch es auf die Mischung der Galle nicht minder, als auf die des Magensaftes Einfluss üben muss.“ Selbst gegen die Cholera führt er das Berberin ins Feld und lobt speciell dessen günstigen Einfluss im Stadium der Reconvalescenz, da es den Magen und Darmcanal durch sein Volumen nicht belästige, sondern leicht und schnell assimilirt werde.

Auch von anderen älteren Autoren, als Reil, Altin, Wibmer, Herberger wurde es als Stomachicum und Tonicum in kleinen Dosen zur Beförderung der Verdauung als auch bei Diarrhöe aus verschiedener Veranlassung empfohlen. Grosse Dosen dienten bei Obstipation als leichtes Abführmittel. Verordnet wurde es in Pulverform oder als concentrirte alkoholische Lösung, die in Tropfen gegeben wurde.

Weitere Ausbreitung fand das Mittel in Italien, wo es von Curci, Maggiorani, Petraglia, Badolini, Bufalini und Anderen namentlich gegen Milztumoren in Folge von Malaria verordnet wurde; ja Macchiavelli will unter 52 derartigen Fällen 36mal vollständige Heilung und 16mal wesentliche Besserung mit dem Berberin erzielt haben. In neuerer Zeit ist es aufs Neue von Arzela[1]) als ein sehr wirksames Mittel bei frischer, wie veralteter Malaria empfohlen worden, da es im Stande sei, schon in Dosen von 1 g pro die die Milz zu contrahiren, wobei es gleichzeitig als tonisirendes und antifermentatives Agens wirken und den Pfortaderkreislauf entlasten soll. Ausgiebigere Beobachtungen und Untersuchungen über diesen Gegenstand wären jedenfalls noch sehr erwünscht.

Bei einem Rückblick auf vorliegendes Material imponirt zunächst die Thatsache, dass die verschiedenen Beobachter im Allgemeinen zu übereinstimmenden Resultaten gelangt sind, wenngleich in einigen nicht unwesentlichen Punkten die Acten bisher auch noch nicht als geschlossen betrachtet werden dürfen und namentlich noch die Frage, ob die Hydrastis beim Menschen ein Wehen erregendes Mittel sei oder nicht, ihrer Entscheidung harrt. — Das Urtheil der Autoren über die Wirkungsweise der Hydrastis canadensis und ihrer Alkaloide lautet fast ausnahmslos günstig, insbesondere gilt dieses vom Fluidextract und dem Hydrastinin, so dass es wohl den Anschein hat, als könnten diese Präparate sich einen dauernden Platz im Arzneischatz sichern. Weniger geeignet, eine umfassendere therapeutische Verwerthung zu finden, sind das Berberin und Hydrastin, letzteres insbesondere der deletären Wirkung wegen, welche es auf das Herz ausübt, ohne nebenbei andere unersetzliche Eigenschaften zu besitzen. Das Berberin könnte den Ausführungen der Fachleute zu Folge allenfalls als Stomachicum in Frage kommen, es sei denn, dass durch weitere Untersuchungen dargethan wird, dass diesem Alkaloid thatsächlich eine specifische Wirkung auf die Milz zuzuschreiben ist. Das mir während des Druckes dieser Arbeit (als Dissertation) zugegangene Aprilheft des Jahrgangs 1893 der Therapeutischen Monatshefte enthält eine Mittheilung von Vehsemeyer (Freiburg i. B.): „Beitrag zur Therapie der Leukämie“, der zu Folge sich die Tinct. Berberis vulgaris und das Berberin. sulf. in einem Fall von Leukämie, combinirt mit Rhachitis bei einem 9 Monate alten Mädchen gut bewährt haben soll.

[1]) Virchow-Hirsch, Jahresber. 1885, II, p. 20.

Tabelle der therapeutischen Mittheilungen über das Hydrastinin.

Nr.	Autor	Art der Krankheit	Art der Anwendung	Anzahl der Fälle. Erfolg
1	Falk (173).	Menorrhagien im jugendlichen Alter, Endometritis hyperplastica, congestive Dysmenorrhöe, Menorrhagien bei Myom etc. Darmblutungen.	0,05—0,10 g subcutan.	Viele Fälle, darunter 13 Myome. Sehr gute Erfolge; jedoch wehenartige Schmerzen nach den Injectionen. Vorübergehende Indurationen und Sugillationen an der Injectionsstelle.
2	Czempin und Emanuel (170 und 171).	Blutungen bei Endometritis consecutiva und chronica, congestiven Zuständen aller Art und Myom.	4mal täglich 1 Pastille resp. Perles gelatineuses à 25 mg.	47 Fälle, davon 26 geheilt, 9 gebessert. Keine unangenehmen Nebenerscheinungen.
3	Gottschalk (174).	Uterusblutungen verschiedenen Ursprunges.	3mal täglich bis 0,05 g per os oder subcutan.	Grosse Anzahl von Fällen. Erfolg sehr befriedigend. Keine Infiltration oder Verfärbung an der Injectionsstelle.
4	Wild (180).	Profuse Menstruation ohne nachweisbare Ursache.	Subcutan 0,10 g pro die (17 Injectionen in 43 Tagen).	1 Fall. Erfolg ungünstig; hartnäckige schmerzhafte Pharyngitis.
5	Strassmann (179).	Menorrhagien verschiedener Art.	0,05—0,20 g subcutan oder per os 0,15 g pro die als Perlen.	20 Fälle. Heilung in 2—3 Wochen. Steigerung des Appetits. In 3 Fällen Sinken der Pulsfrequenz.
	Derselbe.	Blutungen bei Myom.		4 Fälle. Günstiger Erfolg.
	Derselbe.	Blutungen intra und post partum.	0,20 g subcutan.	3 Fälle. Erfolg gut. Wehen selbst nicht bei gravidem Uterus.
6	Abel (167).	Uterusblutungen verschiedener Art, auch Blutungen intra graviditatem.	0,50—1,0 g in 10%iger Lösung subcutan 1mal wöchentlich bis 1mal täglich.	Grosse Anzahl von Fällen. Meistentheils Heilung. Injectionen schmerzhaft. An der Injectionsstelle Verfärbung und Induration.
7	Baumm und Faber (168 und 172).	Uterusblutungen verschiedenen Ursprunges.		15 Fälle, davon 9 gute und 6 befriedigende Erfolge.
	Dieselben.	Atonische Blutungen in der III. Geburtsperiode.		31 Fälle mit negativem Erfolg. Keine Wehen, wohl aber bei Schwangeren und Kreissenden.
8	Archangelsky (93).	Mangelhafte Involution des Uterus post partum.	0,10 g täglich subcutan.	Mehrere Fälle. Erfolg besser als nach 0,60 g Secale cornutum. Locale Anästhesie und Induration an der Injectionsstelle.
	Derselbe.	Bei Herzkranken.	3—4mal täglich 0,05 g in Pillenform.	4 Fälle. Erfolg zweifelhaft.
9	Hausmann (175).	Lungenblutungen.	3—4mal täglich 0,025 g.	Resultate günstig.
10	Kiseleff (97).	Epilepsie.	0,06—0,12 g pro die.	Mehrere Fälle. Befriedigende Resultate.

Tabelle der therapeutischen Mittheilungen über das Extr. fluid. Hydrast. canad.

Nr.	Autor	Art der Krankheit	Art der Anwendung	Anzahl der Fälle. Erfolg
1	Mays (99).	Magenkatarrh, Alkoholkachexie.	3stündlich 3—4 Tropfen.	2 Fälle. Heilung in 5 resp. 24 Tagen.
2	Massini (143).	Magenschmerz und hartnäckige Constipation.	20—30 Tropfen nach den Mahlzeiten.	1 Fall. Heilung.
3	Fedorow (123).	Vomitus gravidarum.	4mal täglich 20 Tropfen.	Mehrere Fälle. Schnelle Heilung.
4	Shoemaker (160).	Von Verdauungsstörungen abhängige Hautkrankheiten.	1—10 Tropfen 3mal täglich neben localer Behandlung mit Hydrastinin.	Zahlreiche Fälle. Sehr befriedigende Erfolge.
5	Macauliffe (142).	Drüsenschwellungen bei scrophulösen Kindern.	4mal täglich 1 Dessertlöffel.	4 Fälle. Heilung in 8 Tagen.
6	Blesch (111).	Drüsenschwellungen bei scrophulösen Kindern.	4stündlich 1 Theelöffel.	1 Fall. Heilung in 5 Tagen.
7	Gordon (129).	Uterusblutungen verschiedener Art.	20—30 Tropfen mehrmals täglich.	Zahlreiche Fälle. Sehr günstige Resultate.
8	Schatz (154).	Menorrhagien im jugendlichen Alter, im Klimakterium, bei Endometritis etc. Metrorrhagien bei Myom.	3mal täglich 20 Tropfen.	50 Fälle. Resultate sehr befriedigend, auch bei Myom. Steigerung des Appetits. Keine Wehen.
9	Kurz (138).	Menstruationsanomalien und Blutungen bei Metritis, Oophoritis etc. Intramurales Fibrom.	3mal täglich 20 Tropfen.	Mehrere Fälle. Sehr befriedigende Resultate.
10	Heitzmann (131).	Uterusblutungen von verschiedenen Ursachen abhängig.		14 Fälle. Günstige Erfolge, besonders bei Endometritis haemorrhagica.
11	Chrobak (117).	Profuse Menstruation. Atypische Blutungen bei Myom.	80 Tropfen pro die. So selbst monatelang.	Mehrere Fälle. Ausgezeichnete Erfolge, jedoch Weiterwachsen der Myome.
12	Poehl (149).	Metrorrhagien.	20 Tropfen mehrmals täglich.	Mehrere Fälle. Befriedigende Erfolge.
13	Mendes de Leon (144).	Menorrhagien. Atypische Blutungen bei Myom etc.	4—5mal täglich 15—20 Tropfen.	40 Fälle. Vorzügliche Erfolge. Appetit gesteigert.
14	Winckel (165).	Blutungen bei Myom.		Mehrere Fälle. Vorzügliche Erfolge. Bisweilen Kleinerwerden der Geschwulst.
15	Woltering (166).	Metrorrhagien aus verschiedenen Gründen.		Mehrere Fälle. Sehr günstige Resultate.

16	Veit (163).	Menorrhagien, besonders im jugendlichen Alter. Lageveränderungen des Uterus, Metritis, Endometritis etc. Blutungen bei Myom.	4 mal täglich 20 Tropfen.	Mehrere Fälle. Resultate sehr günstig, so auch bei 8 Fällen von Myom.
17	Shiwopiszeff (159).	Uterusblutungen der verschiedensten Art.	3—4 mal täglich 20 Tropfen bis 1 Theelöffel.	ca. 150 Fälle. Sehr befriedigende Erfolge. Bei Schwangeren traten Wehen auf.
18	Cabanes (116).	Uterusblutungen und Dysmenorrhöe.		Günstige Erfolge. Steigerung des Appetits. Beförderung der Verdauung.
19	Glatter (128).	Menorrhagien und atypische Blutungen bei Myom.	3 mal täglich 20 Tropfen längere Zeit (bis 3 Monate).	Mehrere Fälle. Erfolge sehr günstig.
20	Fuchs (127).	Profuse Menses bei kindskopfgrossem Myom.	4 mal täglich 20 Tropfen 3 Monate lang.	1 Fall. Heilung der Menorrhagie. Verdauung günstig beeinflusst.
21	Rutherford (151).	Blutungen bei Myom.		5 Fälle. Stets Heilung.
22	Schmidt (156).	Profuse Menses bei mannskopfgrossem Myom.	$3\frac{1}{2}$ Monate lang 3—4 mal täglich 25 Tropfen.	1 Fall. Heilung der Menorrhagie. Deutliches Kleinerwerden des Tumors.
23	Ananoff (105).	Blutungen bei chronisch entzündlichen Processen des Uterus. Blutungen bei Schwangerschaft und drohendem Abort.		Mehrere Fälle. Sehr günstige Resultate. Wehen traten nicht auf.
24	Torggler (162).	Künstliche Frühgeburt.	$2\frac{1}{2}$ Pravaz'sche Spritzen subcutan.	1 Fall. Günstiger Erfolg; keine Schmerzen, wohl aber Wehen.
25	Bossi (114).	Blutungen während der Schwangerschaft, Geburt und des Wochenbettes.	100—200 Tropfen pro die.	Curativ und prophylaktisch sehr wirksam. Keine Wehen.
26	Fellner (124).	Menorrhagien und Metrorrhagien aus verschiedenen Gründen. Nasenbluten. Hämorrhoidalblutungen. Hämoptoë.		50 Fälle. Sehr günstige Erfolge. Steigerung des Appetits; Verschwinden bestehender Verdauungsstörungen.
27	Koeniger (136).	Hämoptysis und Hämoptoë.	3 mal täglich 20—30 Tropfen.	Mehrere Fälle. Sehr günstige Erfolge. Steigerung des Appetits.
28	Cruse (118).	Hämoptoë und Nachtschweiss der Phthisiker.	Bei Nachtschweiss 30 Tropfen vor dem Schlafengehen.	Mehrere Fälle. Erfolg sehr günstig.
29	Olszewski (145 a).	Lungenphthise mit starkem Schwitzen.	2—3 mal 20—30 Tropfen Extr.	Bei 73 Fällen Beseitigung des Schwitzens.
30	Boettrich (112).	Hämoptoë, Hämoptysis und Nasenbluten.		Mehrere Fälle. Erfolg sehr günstig.
31	Felsenburg (125).	Chronische Pharyngitis.	Gurgelungen.	Mehrere Fälle. Erfolg überaus günstig.
32	Palmer (147).	Katarrhalische Zustände des Pharynx und der Bronchien.	1 Theil Extr. fluid. hydrast. canad. auf 3 Theile Kochsalzlösung zu Inhalationen.	Anwendung seit 30 Jahren mit sehr günstigem Erfolg.

Die Milz verkleinerte sich zusehends und das Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen wurde normal. Möchten bald weitere Autoren diese Milzwirkung des Berberin bestätigen!

In vorstehender Tabelle habe ich versucht, das casuistische Material, namentlich der neueren Zeit, über das Extract. fluid. Hydrastis canadensis und das Hydrastinin möglichst nach dem zur Behandlung gelangten Krankenmaterial geordnet zusammenzustellen, in der Ueberzeugung, dass dadurch am leichtesten eine bequeme Orientirung zu ermöglichen sei. Die den Autorennamen beigegebenen Nummern beziehen sich auf das am Ende der Arbeit befindliche Literaturverzeichniss.

Zweiter Theil.

I. Einige eigene Versuche mit Hydrastininum hydrochloricum Merck[1]).

A. Chemisches.

Um nachzuweisen, ob und bei welchem Verdünnungsgrade das Hydrastinin durch die bekannten Reagentien für Alkaloide nachgewiesen werden kann, wurde eine Anzahl wässeriger Lösungen des chlorwasserstoffsauren Salzes von verschiedenem Procentgehalt angefertigt, zu je 3 ccm derselben ein Tropfen des Reagens hinzugesetzt und nun ermittelt, bei welcher Concentration eine gerade noch wahrnehmbare Trübung der Lösung auftrat. Hierbei kamen selbstverständlich nur Reagensgläschen von gleichem Kaliber zur Anwendung und wurde, um Fehlerquellen nach Möglichkeit auszuschalten, jede Reaction wenigstens 4—5 mal an verschiedenen Tagen angestellt, worauf aus den gefundenen Werthen das Mittel gezogen wurde. Um die kleinste mittelst der verschiedenen Reagentien noch nachweisbare Menge des Hydrastininsalzes zu bestimmen, wurde das in einem Tropfen der ihrer Concentration nach bekannten wässerigen Lösungen enthaltene Quantum desselben berechnet und darauf die Grenze festgestellt, bei welcher mittelst eines Tropfens Reagens noch eine Trübung zu Stande kam. Die Reactionen wurden in zuvor sorgfältig gereinigten Uhrschälchen vorgenommen und jeder Versuch ebenfalls an 5 verschiedenen Tagen wiederholt. Die Reagentien waren sämmtlich nach den von Dragendorff[2]) angegebenen Vorschriften angefertigt. Die hieraus ergebenen Resultate sind folgende:

---

[1]) Wenn im Text der Kürze wegen nur die Bezeichnung „Hydrastinin" gebraucht wird, so ist darunter stets das chlorwasserstoffsaure Salz zu verstehen.

[2]) Nach Dragendorff werden Harnstoff, Harnsäure, Hippursäure und Asparagin durch Phosphormolybdänsäure nicht präcipitirt; man kann das Alkaloid aus dem Niederschlage durch Aetzbaryt freimachen und durch Alkohol in Lösung bringen.

1. Fällungsreactionen.

1. Kaliumquecksilberjodid (Mayer'sches Reagens) giebt sowohl in saurer, als auch in neutraler Lösung einen käsigen, schwach gelblichweissen Niederschlag, der beim Stehen krystallinisch wird und aus weissen, mit einander verfilzten Nadeln besteht.

Bei einer Verdünnung von 1 : 100 000 zeigt sich noch deutlich wahrnehmbare Trübung.

Die kleinste, mit einem Tropfen Reagens nachweisbare Menge ist $^1/_{250}$ mg.

2. Phosphormolybdänsäure (de Vry-Sonnenschein'sches Reagens[1]) giebt in saurer Lösung des Salzes einen flockigen, voluminösen Niederschlag, der nach dem Sedimentiren fleischfarben erscheint. Bei einer Verdünnung von 1 : 10 000 entsteht noch Trübung. Die kleinste noch nachweisbare Menge ist $^1/_{40}$ mg.

3. Kaliumkadmiumjodid (Marmé'sches Reagens) giebt in saurer Lösung eine milchige Trübung mit einem Stich ins Grüne. Beim Stehen scheiden sich grünliche Krystalle aus.

Aeusserste Grenze der Verdünnung: 1 : 6000.

Kleinste noch nachweisbare Menge: $^1/_{25}$ mg.

4. Goldchlorid giebt in saurer und neutraler Lösung einen gelben, krystallinischen Niederschlag. Derselbe kommt zu Stande in saurer Lösung bei einer Verdünnung von 1 : 7000, in neutraler noch bei 1 : 10 000.

Kleinste noch nachweisbare Menge: $^1/_{100}$ mg.

5. Platinchlorid giebt in saurer und neutraler Lösung einen Niederschlag, der beim Schütteln krystallinisch wird und aus gelben, mit einander verfilzten Nadeln besteht.

Grenze der Verdünnung: 1 : 500.

Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_5$ mg.

6. Pikrinsäure giebt in schwach sauren und neutralen Lösungen beim Schütteln einen gelben, krystallinischen Niederschlag. In neutraler Lösung kommt dieselbe schöner zu Stande als in saurer.

Grenze der Verdünnung: 1 : 1500.

Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_2$ mg.

7. Kaliumwismuthjodid lässt in schwefelsaurer Lösung schwach gelb gefärbte, lange Krystallnadeln ausschiessen. Die Reaction kommt aber nur bis zu einer Verdünnung von ungefähr 1 : 40 zu Stande, und sind auch dann wenigstens 4 Tropfen des Reagens zu ihrem Gelingen erforderlich.

Grenze der nachweisbaren Menge: 2 mg.

8. Kaliumbichromatum giebt einen orangegelben, voluminösen, krystallinischen Niederschlag.

Grenze der Verdünnung: 1 : 150.

Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_5$ mg.

9. Brombromkalium giebt in saurer und neutraler Lösung einen voluminösen, orangerothen, amorphen Niederschlag. Derselbe entsteht noch bei einer Verdünnung von 1 : 10 000, ist aber erst bei Zusatz von 3—5 Tropfen des Reagens beständig.

Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_{50}$ mg.

10. Quecksilberchlorid giebt in saurer und neutraler Lösung einen Niederschlag, der aus feinen weissen Nadeln besteht und noch bei einer Verdünnung von 1 : 300 auftritt, hier aber erst nach Zusatz mehrerer Tropfen des Reagens zu Stande kommt.

Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_5$ mg.

11. Concentrirte Gerbsäurelösung giebt in neutraler Lösung einen missfarbenen Niederschlag.

Grenze der Verdünnung: 1 : 5000.

Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_{25}$ mg.

---

[1]) Siehe die Fussnote der vorigen Seite.

12. Phosphorwolframsäure giebt in saurer Lösung einen röthlichgelben, käsigen Niederschlag. Derselbe ist amorph.
Grenze der Verdünnung: 1 : 3000.
Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_{20}$ mg.

13. Bromwasser (5 %ig in Kochsalzlösung) giebt einen röthlichgelben, amorphen Niederschlag. Bei einer Verdünnung von 1 : 1000 entsteht noch Trübung, die aber beim Schütteln verschwindet.
Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_{20}$ mg.

14. Jod-Jodkalium giebt einen rothbraunen, krystallinischen Niederschlag.
Grenze der Verdünnung: 1 : 100 000.
Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_{50}$ mg.

15. Jodkaliumlösung (concentrirte) zu einer 10 %igen Lösung von Hydrastinin. hydrochlor. hinzugefügt, lässt in derselben sofort prachtvolle gelbe Krystallnadeln ausschiessen, die die ganze Flüssigkeit durchsetzen und erstarren lassen. Bei einer Verdünnung von 1 : 100 findet gar keine Reaction mehr statt.

Ausser den genannten Reagentien habe ich noch: Ammoniak, kohlensaures Natron, Rhodankalium, Fröhde's Reagens, Vanadinschwefelsäuremonohydrat und -bihydrat, Selenschwefelsäure, Bleizucker und gelbes Blutlaugensalz auf ihr Verhalten dem salzsauren Hydrastinin gegenüber geprüft, ohne indess mit einem dieser Mittel Niederschläge zu erhalten. Betreffs der dabei aufgetretenen Färbungen siehe unten.

Zur bequemeren Orientirung stelle ich die bisher mitgetheilten Reactionen nach ihrer Empfindlichkeit geordnet in folgender Tabelle zusammen:

Tabelle für den Nachweis des Hydrastinin.

Nr.	Reagentien	Grad der Verdünnung	Kleinste nachweisbare Menge	Art des Niederschlages
1	Kaliumquecksilberjodid .	1 : 100 000	$^1/_{250}$ mg	gelblichweiss; krystallinisch.
2	Jod-Jodkalium	1 : 100 000	$^1/_{50}$ „	rothbraun; krystallinisch.
3	Goldchlorid	1 : 10 000	$^1/_{100}$ „	gelb; krystallinisch.
4	Brom-Bromkalium . . .	1 : 10 000	$^1/_{50}$ „	roth; amorph.
5	Phosphormolybdänsäure .	1 : 10 000	$^1/_{40}$ „	fleischfarben.
6	Kaliumkadmiumjodid . .	1 : 6000	$^1/_{25}$ „	grünlich; krystallinisch.
7	Conc. Gerbsäurelösung . .	1 : 5000	$^1/_{25}$ „	missfarben; amorph.
8	Phosphorwolframsäure . .	1 : 3000	$^1/_{20}$ „	röthlichgelb; amorph.
9	Pikrinsäure	1 : 1500	$^1/_{20}$ „	gelb; krystallinisch.
10	Bromwasser	1 : 1000	$^1/_{20}$ „	röthlichgelb; amorph.
11	Platinchlorid	1 : 500	$^1/_{5}$ „	gelb; krystallinisch.
12	Quecksilberchlorid . . .	1 : 300	$^1/_{5}$ „	weiss; krystallinisch.
13	Kaliumbichromat	1 : 150	$^1/_{5}$ „	orangegelb; krystallinisch.
14	Jodkalium	ca. 1 : 50	—	krystallinisch.
15	Kaliumwismuthjodid . .	ca. 1 : 40	2 mg	hellgelb; krystallinisch.

2. Farbenreactionen.

Natürlich habe ich auch Farbenreactionen mit dem salzsauren Hydrastinin angestellt, von denen die mir am charakteristischsten erscheinenden hier ebenfalls Platz finden mögen:

1. Eisenchlorid in verdünnter Lösung bei Gegenwart von nur so viel Ferricyankalium, dass die Flüssigkeit braun erscheint, wird durch Zusatz eines Tropfens einer Lösung von Hydrastinin. hydrochlor. prachtvoll grün gefärbt. Diese Färbung kommt noch bei einer Concentration der salzsauren Hydrastinin-

lösung von 1 : 500 nach einigen Minuten zu Stande (2 ccm Reagens + 1 Tropfen der Hydrastininsalzlösung) und lässt sich somit durch diese Reaction noch eine Minimalmenge von $^1/_{12}$ mg nachweisen. — Die Reaction kann auch umgekehrt angestellt werden: 1 Tropfen des Reagens auf 2 ccm der Hydrastininlösung.

2. Selenschwefelsäure löst das Salz gelb; diese Färbung geht gleich darauf in eine stark fluorescirende grüne über, die beim Erhitzen verschwindet und einer kirschrothen Farbe Platz macht, welche bei Zusatz von concentrirter Salpetersäure in Mahagonibraun übergeht. Wasserzusatz entfärbt.

3. Salpetersäure löst mit gelber Farbe, die auch beim Erhitzen unverändert bleibt.

4. Fröhde's Reagens löst mit grüner Fluorescenz; beim Erhitzen entsteht dunkelolivgrüne Färbung.

5. Vanadinschwefelsäure löst hellgrün; beim Erhitzen geht die schöne grüne Farbe in Rothbraun über.

Die wässerige Lösung des salzsauren Hydrastinin reagirt neutral und hat einen intensiv bitteren Geschmack, selbst noch bei einer Verdünnung von 1 : 200 000. Bei auffallendem Licht fluorescirt sie schön blau und lässt sich in einem schmalen Reagensgläschen von 1 cm Durchmesser und 10 ccm Inhalt noch bei einer 400 000fachen Verdünnung schwache Fluorescenz wahrnehmen. Ist die Lösung sehr concentrirt oder hat sie längere Zeit gestanden, so ist dieses Phänomen weniger deutlich in die Augen fallend.

Versuche, das Hydrastinin aus Lösungen des salzsauren Salzes mit Aether, Chloroform und Petroläther auszuschütteln, gelangen nur dann in befriedigender Weise, wenn die Lösungen zuvor mit Natronlauge stark alkalisch gemacht waren. — Zum Nachweise des Hydrastinin in den Körperflüssigkeiten ist indess eine Ausschüttelung sehr wohl zu entbehren, da die Anwesenheit desselben z. B. im Harn, Blutserum etc. sich durch seine intensive Fluorescenz sofort verräth.

B. Pharmakologisches.

1. Wirkung auf rothe Blutkörperchen und auf Blutlösung.

Da bisher keine Mittheilungen über die Wirkung des Hydrastinin auf das Blut veröffentlicht worden sind, stellte ich ein paar diesbezügliche Versuche an, zumal Erscheinungen, wie sie von Abel an der Injectionsstelle nach subcutaner Application von salzsaurem Hydrastinin gesehen wurden, den Gedanken einer Veränderung des Blutes bei directem Contact mit dem Alkaloid nicht als unmöglich erscheinen liessen.

Versuch Ia. Frisches defibrinirtes Rinderblut wird mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältniss von 1 : 100 verdünnt und in 6 Glascylinder von 2 ½ cm Durchmesser aufgestellt. Jeder der 15 ccm enthaltenden Cylinder wird mit einem bestimmten Quantum einer 1 %igen wässerigen Lösung von Hydrastinin. hydrochlor. versetzt und zwar:

Cylinder	I	mit	0,5 ccm	der	Salzlösung	= 5	mg	Hydrastinin. hydrochlor.
„	II	„	1,0	„	„	= 10	„	„ „
„	III	„	1,5	„	„	= 15	„	„ „
„	IV	„	2,0	„	„	= 20	„	„ „
„	V	„	3,0	„	„	= 30	„	„ „
„	VI	bleibt als Controllportion ohne Zusatz.						

Die Cylinder werden mit Glastäfelchen verdeckt und 24 Stunden stehen gelassen. Nach Verlauf dieser Zeit sind die Blutkörperchen in allen Cylindern zu

Boden gesunken. Die darüber stehende Schicht ist im Cylinder VI vollkommen wasserklar, während sie in den mit dem Alkaloid versetzten Gefässen leicht gelbroth gefärbt erscheint und zwar um so dunkler, je grösser der Zusatz des Giftes war.

Es hatte also eine wenn auch nur sehr geringe Auflösung rother Blutkörperchen stattgefunden.

Da das Hydrastininsalz in Aq. dest. und nicht in physiologischer Kochsalzlösung gelöst war, so könnte vielleicht durch diesen Umstand eine theilweise Auflösung der rothen Blutkörperchen stattgefunden haben.

Versuch I b. Um dieses zu entscheiden, wurde der Versuch mit Rinderblut wiederholt, nur mit dem Unterschiede, dass eine Lösung von chlorwasserstoffsaurem Hydrastinin in physiologischer Kochsalzlösung in Anwendung kam und ein siebenter Cylinder mit 5,0 ccm der Salzlösung (= 50 mg Hydrastinin. hydrochlor.) hinzugenommen wurde. Nach 24 Stunden liess sich jetzt makroskopisch kein Unterschied zwischen der Controllflüssigkeit und den mit der Salzlösung versetzten Blutmischungen constatiren. In allen Cylindern waren die Blutkörperchen zu Boden gesunken und befand sich über ihnen eine wasserklare Flüssigkeit. Auch die mikroskopische Untersuchung der Blutkörperchen in den vergifteten Cylindern ergab vollständig normale Verhältnisse.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das salzsaure Hydrastinin keine zerstörende Wirkung auf rothe Blutkörperchen ausübt.

Um das Verhalten des Hydrastinin einer Blutlösung gegenüber zu studiren, wurde folgendermassen verfahren.

Versuch 2. Nach Anfertigung einer 1%igen Blutlösung wird diese in 7 Cylindern vertheilt. Jeder Cylinder enthält 15 ccm Blutlösung mit Zusatz von 0,5 ccm Hydrastininlösung:

Cylinder	I	versetzt mit	0,5	Salzlösung	= 5	mg	Hydrastinin.	hydrochlor.
„	II	„ „	1,0	„	= 10	„	„	„
„	III	„ „	1,5	„	= 15	„	„	„
„	IV	„ „	2,0	„	= 20	„	„	„
„	V	„ „	3,0	„	= 30	„	„	„
„	VI	„ „	5,0	„	= 50	„	„	„
„	VII	bleibt als Controllportion ohne Zusatz.						

Nach Verlauf von 24 Stunden ist das makroskopische Aussehen aller 7 Cylinder ein vollständig gleiches, und ergiebt auch die spectroskopische Untersuchung in allen Blutproben die Anwesenheit der für Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen. Um eventuelle Beobachtungsfehler zu eliminiren, wird der Versuch noch 2mal (mit Hundeblut und Kuhblut) mit demselben Resultat wiederholt.

Hieraus ergiebt sich, dass auch das Oxyhämoglobin durch Hydrastinin nicht verändert wird.

2. Wirkungen des Hydrastinin auf quergestreifte Muskulatur und auf periphere Nerven.

Versuch 3. Die beiden Mm. gastrocnemii eines durch Decapitiren getödteten Frosches[1]) werden an ihrer Ursprungs- und Insertionsstelle herausgeschnitten und jeder derselben in einem Schälchen (A und B) mit 30 ccm physio-

[1]) Die von mir zu meinen Experimenten gebrauchten Frösche gehörten der hier am häufigsten vorkommenden Art Rana fusca (temporaria) an.

logischer Kochsalzlösung untergebracht. Mittelst des faradischen Stromes eines Du-Bois-Reymond'schen Schlittenapparates lassen sich an beiden Muskeln bei einem Rollenabstand von 200 mm gerade noch wahrnehmbare Zuckungen hervorrufen. Während nun Schälchen A zur Controlle unvergiftet bleibt, wird Schälchen B mit 0,30 g Hydrastinin. hydrochlor. (= 1 : 100) versetzt und nun von Zeit zu Zeit die elektrische Erregbarkeit der beiden Muskeln geprüft:

Datum	Zeit	A. Controllschälchen	B. Giftschälchen
19. XI.	5 h. — m.	Zuckung bei 200 mm R. A.	Zuckung bei 200 mm R. A.
	5 h. 30 m.	„ „ 200 „ „ „	„ „ 200 „ „ „
	7 h. — m.	„ „ 200 „ „ „	„ „ 180 „ „ „
	9 h. — m.	„ „ 200 „ „ „	„ „ 150 „ „ „
		Bei 0 mm R. A. ist die Zuckung bei B sehr viel geringer als bei A.	
20. XI.	2 h. 30 m.	Zuckung bei 120 mm R. A.	Bei 0 mm R. A. keine Zuckung mehr.

Versuch 4. Zwei ganze Froschschenkel werden gehäutet und je in einer Schale (A und B) mit 30 ccm physiologischer Kochsalzlösung untergebracht. Bei Vermeidung der grossen Nervenstämme lassen sich an correspondirenden Stellen der beiden Schenkel mittelst des faradischen Stromes bei einem Rollenabstand von 150 mm gerade noch wahrnehmbare Zuckungen hervorrufen. Schale B wird nun mit Hydrastinin. hydrochlor. versetzt und zwar im Verhältniss von 1 : 350.

Datum	Zeit	A. Controllschälchen	B. Vergifteter Schenkel
20. XI.	4 h. 30 m.	Zuckung bei 150 mm R. A.	Zuckung. bis 150 mm R. A.
	5 h. — m.	„ „ 150 „ „ „	„ „ 140 „ „ „
	5 h. 30 m.	„ „ 150 „ „ „	„ „ 120 „ „ „
	6 h. — m.	„ „ 150 „ „ „	„ „ 120 „ „ „
	6 h. 30 m.	„ „ 140 „ „ „	„ „ 110 „ „ „
	7 h. 30 m.	„ „ 130 „ „ „	„ „ 90 „ „ „
21. XI.	2 h. 30 m.	„ „ 100 „ „ „	Bei 0 mm R. A. keine Zuckungen mehr wahrnehmbar, auch nicht bei Reizung des Ischiadicusstammes.

Aus diesen und noch 4 ähnlichen in gleicher Weise angestellten Versuchen glaube ich den Schluss ziehen zu können, dass sowohl die quergestreifte Muskulatur als auch die peripheren Nerven durch längere Einwirkung einer nicht zu verdünnten Hydrastininlösung gelähmt werden. Würden nur die peripheren Nervenendigungen beeinflusst werden, so müssten sich bei Anwendung stärkster Ströme, welche direct auf den Muskel applicirt werden, immerhin noch wahrnehmbare Zuckungen hervorrufen lassen, zumal es als feststehend zu betrachten ist, dass die Erregbarkeit der Muskelfaser erst sehr viel später erlischt, als die der nervösen Apparate. Als äusserste Grenze, bei welcher sich eine derartige Wirkung noch nachweisen lässt, glaube ich eine Verdünnung von 1 : 1000 annehmen zu können, da in einem Versuch, wo ich eine Verdünnung von 1 : 1500 in Anwendung brachte, sich keine wesentlichen Unter-

schiede in der elektrischen Erregbarkeit des vergifteten und des Controllschenkels mehr nachweisen liessen. Da mithin relativ hohe Concentrationen der Hydrastininlösung sowie eine längere Einwirkung derselben erforderlich sind, um eine local lähmende Wirkung hervorzurufen, bei der schnelleren Resorbirbarkeit des Mittels aber ein längeres Verweilen desselben am Orte der Injection nicht stattfindet, so dürfte diese Eigenschaft des Hydrastinin wohl jeder praktischen Bedeutung entbehren.

3. Allgemeinwirkungen des Hydrastinin auf Frösche.

Die von mir beobachteten Allgemeinwirkungen stimmen mit den von Marfori und Falk beschriebenen völlig überein, so dass ich, um Wiederholungen zu vermeiden, auf Wiedergabe meiner Versuchsprotokolle verzichte. Als tödtliche Dosis für einen kräftigen Sommerfrosch (Gewicht 50 g) erwies sich die Gabe von 20 mg auf einmal injicirt, d. h. 0,40 g pro Kilo Frosch. Wurden am Abend 10 mg in den Lymphsack des Rückens gespritzt und gelangten am nächsten Morgen (nach circa 14 Stunden) abermalige 10 mg zur Injection, so traten zwar hochgradige Lähmungserscheinungen auf, die indess nach Verlauf einiger Stunden schwanden und allmählich einer völligen Restitution Platz machten.

4. Versuche am isolirten, in den Williams'schen Apparat eingeschalteten Froschherzen.

Versuch 5. Herz einer Temporaria. Der Apparat ist mit einer normalen Durchströmungsflüssigkeit gespeist, die aus 60 Volumtheilen frischen defibrinirten Rinderblutes und 40 Volumtheilen einer physiologischen Kochsalzlösung besteht. Einmaliger Zusatz von 5 mg Hydrastinin. hydrochloricum. Dauer des Versuchs: 4 Stunden 18 Minuten. In nachstehenden Protokollen bedeutet T. die Zeit, P. die Anzahl der pro Minute erfolgten Herzcontractionen und Q. die Menge der in der Minute durch den Apparat gepumpten Blutflüssigkeit in Cubikcentimetern ausgedrückt. Der Quotient $\frac{Q}{P}$ ergibt das Pulsvolumen.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 32 m.	49	4,0	Im Apparat befinden sich 50 ccm der normalen Blutmischung.
33 m.	49	4,0	
34 m.	49	4,0	
35 m.	49	4,0	
36 m.	49	4,0	
37 m.	49	4,0	
38 m.	49	4,0	
39 m.	49	4,0	
40 m.	49	4,0	Zusatz von 5 mg Hydrastinin (= 0,5 ccm einer 1 %igen Lösung).
41 m.	52	7,0	
42 m.	55	7,0	
43 m.	55	7,0	Systole sehr energisch; Diastole ausgiebig.
44 m.	56	7,0	
45 m.	57	7,0	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 46 m.	55	7,0	
47 m.	55	6,5	
48 m.	55	7,0	
50 m.	53	7,0	
54 m.	52	7,5	
55 m.	52	7,5	
57 m.	52	7,5	
5 h. 58 m. bis 6 h. 25 m.	51	7,5	Jede Min. ergiebt die gleichen Zahlen. Von hier ab nur alle 15 Min. gezählt.
40 m.	49	7,5	
55 m.	49	7,5	
7 h. 10 m.	49	7,5	
25 m.	46	7,5	
40 m.	46	7,5	
55 m.	46	7,5	
8 h. 55 m.	46	7,0	
9 h. 50 m.	46	7,0	Abbruch des Versuches.

Wie aus dem Protokoll, welches natürlich nicht das einzige mir zur Verfügung stehende ist, ersichtlich ist, arbeitet das Herz vor dem Hydrastininzusatz zum Durchströmungsblut sehr regelmässig und treibt ebenso ein bestimmtes Quantum Blut durch den Apparat. Sofort nach Application von Hydrastinin im Verhältniss von 1 : 10 000 Blutmischung steigt die Anzahl der Herzcontractionen um ein Geringes (bis 8 Schläge in der Minute), gleichzeitig aber macht sich eine sehr bedeutende Steigerung der Arbeitsleistung geltend, indem die Pumpkraft und das Pulsvolumen fast um das Doppelte steigen. Hierbei ist die Systole sehr energisch, aber auch die Diastole erscheint ausgiebiger als normal.

Eine besondere Tendenz des Herzens, in den systolischen Zustand überzugehen oder längeres Verharren desselben in Systole, konnte bei diesem Versuch nicht beobachtet werden. Nach etwa einer Stunde kehrt die Pulsfrequenz zur Norm zurück, um allmählig unter diese zu sinken, wobei jedoch die Arbeitsleistung noch hochgradig gesteigert bleibt.

In folgendem Versuch, bei dem grössere Hydrastininmengen dem Durchströmungsblute zugesetzt wurden, treten im Allgemeinen dieselben Erscheinungen zu Tage, bis sich bei Erreichung einer übermässig hohen Giftmenge (Verhältniss von 3 : 1000) Lähmung des Herzens einstellt und dieses in Diastole zum Stillstand gelangt.

Versuch 6. Herz einer mittelgrossen Temporaria. Frisches Hundeblut 60 + 40 Theile physiologischer Kochsalslösung. Gesammtverbrauch von 165 mg Hydrastinin. hydrochloricum. Dauer des Versuches: 2½ Stunden.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 45 m.	48	5,0	Im Apparat 50 ccm der normalen Blutmischung.
46 m.	48	5,0	
47 m.	48	5,0	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 48 m.	48	5,0	
49 m.	48	5,0	
50 m.	48	5,0	5 mg Hydrastinin.
52 m.	50	5,0	
54 m.	50	5,0	
56 m.	50	5,0	Puls kräftig.
58 m.	50	5,0	
5 h. — m.	50	5,0	
5 m.	50	5,0	5 mg Hydrastinin.
10 m.	50	5,0	
12 m.	49	5,0	Puls kräftig.
15 m.	48	5,5	5 mg Hydrastinin.
16 m.	52	5,5	
20 m.	50	5,5	
22 m.	50	5,5	Puls kräftig.
25 m.	50	5,5	
27 m.	47	6,0	
30 m.	48	6,0	
35 m.	47	5,5	10 mg Hydrastinin.
37 m.	47	6,0	
40 m.	47	5,5	Puls kräftig.
42 m.	48	6,0	
45 m.	45	5,0	10 mg Hydrastinin.
47 m.	44	6,0	
50 m.	45	6,0	
53 m.	45	6,0	
55 m.	46	6,0	
56 m.	44	5,0	10 mg Hydrastinin.
57 m.	44	5,5	
6 h. — m.	44	5,5	
2 m.	44	5,5	Puls kräftig.
3 m.	43	5,0	
5 m.	43	5,0	
8 m.	40	6,0	
10 m.	40	5,5	
15 m.	47	4,5	10 mg Hydrastinin.
17 m.	46	4,5	Puls unregelmässig aber kräftig.
20 m.	48	4,5	
25 m.	50	4,5	
30 m.	48	4,5	
35 m.	39	4,5	
40 m.	39	4,0	10 mg Hydrastinin.
45 m.	41	4,5	
50 m.	40	4,0	100 mg Hydrastinin.
55 m.	40	3,5	Puls wird klein.
7 h. — m.	29	3,5	
5 m.	29	3,5	Normales Blut wird durchgeleitet.
10 m.	58	3,0	
11 m.	58	2,5	Pulswelle kaum wahrnehmbar.
12 m.	58	1.0	
15 m.			Stillstand des Herzens in Diastole.

Aus diesen Versuchen geht deutlich hervor, dass das Hydrastinin in kleineren Dosen die Arbeitsleistung des Herzens hochgradig zu steigern vermag, und dass diese Wirkung lange Zeit bestehen bleibt. Gleichzeitig erfolgt eine geringe Vermehrung der Pulsfrequenz mit nachfolgender Verminderung derselben. Eine Abschwächung der Herzleistung tritt erst nach erheblich viel grösseren Dosen ein. Da diese Erscheinungen am ausgeschnittenen Herzen zur Beobachtung gelangen, so kann die Ursache für dieselben wohl nur in einer durch kleine Dosen von Hydrastinin bewirkten Reizung des Herzmuskels und der davon untrennbaren excitomotorischen Ganglien[1]) gesucht werden. Durch abnorm grosse Dosen des Mittels wird eine Lähmung dieser Apparate bewirkt und es kommt zu diastolischem Herzstillstand.

5. Allgemeinerscheinungen bei Warmblütern.

Versuch 7. Zur Ermittelung der tödtlichen Dosis und der Todesursache erhält eine kleine Katze von 800 g um

1 h. 5 m.	eine subcutane Injection von 0,30 g Hydrastinin. hydrochloricum. Gleich darauf wird das Thier ängstlich und stösst unaufhörlich heiser klingende Laute aus.
1 h. 20 m.	Plötzlich grosse Unruhe, die Respiration scheint zu stocken. Das Thier klettert im Käfig in die Höhe, fällt darauf plötzlich hin und bleibt regungslos liegen. Respirationsbewegungen nicht wahrnehmbar; leichte allgemeine Convulsionen.
1 h. 25 m.	Um den Puls zu controlliren, wird das Thier aus dem Käfig genommen, wobei wieder Respirationsbewegungen auftreten und die Convulsionen schwinden. Puls 170.
1 h. 30 m.	Dyspnöe, das Thier schnappt nach Luft, die Respiration ist schnarchend. Puls 149. Respiration 60.
1 h. 45 m.	Status idem. Puls 140. Respiration 100.
2 h. — m.	Die Respiration ist aussetzend, es treten allgemeine kurzandauernde Convulsionen auf. Puls 112. Respiration 52.
2 h. 15 m.	Status idem. Puls 90. Respiration 30.
2 h. 30 m.	Status idem. Puls 75 (kaum fühlbar). Respiration 16.
2 h. 45 m.	Puls 60 (aussetzend). Repiration 12 (ganz oberflächlich).
2 h. 50 m.	Respiration stockt vollständig, das Herz schlägt noch fort, aber unregelmässig und aussetzend.
3 h. 2 m.	Exitus.

Section. In der Harnblase finden sich 15 cmm hellgelben, stark fluorescirenden Harnes. Die Magen- und Darmschleimhaut ist vollständig normal, an den Nieren lassen sich keinerlei Reizerscheinungen nachweisen. Milz und Leber ebenfalls unverändert. An den Lungen finden sich beiderseits einige Hämorrhagien unter der Pleura, ebenso am Herzen unter dem Pericard. viscer. in der Gegend der Coronararterie. Das Gehirn ist normal.

Dieser Versuch bestätigt zunächst die Angaben der Autoren, dass bei Hydrastininvergiftung der Tod durch Respirationslähmung erfolgt, wie denn überhaupt die Symptome einer allgemeinen Paralyse das ganze Vergiftungsbild beherrschen. Die von Zeit zu Zeit synchron mit dem Sistiren der Athmung auftretenden allgemeinen Convulsionen dürften wohl kaum als Hydrastininwirkung anzusprechen sein, sondern

[1]) Vergl. W. His und E. Romberg: „Beiträge zur Herzinnervation.“ Fortschr. d. Med. Bd. 8, 1890, Nr. 10, wo die motorischen Ganglien sogar ganz geleugnet werden. Kölliker hat gegen diese Arbeit auf der Wiener Naturforscherversammlung 1894 mit Recht Einwand erhoben. Die von His gegebene Antwort genügt mir nicht.

müssen lediglich als Folge der gestörten Respiration erklärt werden, da sie sofort schwanden, sobald die Respiration sich besserte. Was die tödtliche Dosis anlangt, so scheint die von Archangelsky für den Hund angegebene auch für die Katze Geltung zu haben. In vorliegendem Falle kamen freilich circa 0,37 g pro Kilo zur Verwendung, doch verlief die Vergiftung unter sehr stürmischen Symptomen und führte schon in 2 Stunden zum Tode, weshalb ich mich zur Annahme berechtigt glaube, dass auch schon durch 0,30 g pro Kilo der Tod des Versuchsthieres bewirkt worden wäre.

6. Wirkung auf den Circulationsapparat.

Während, wie oben dargethan, Archangelsky und namentlich Falk nach Hydrastinininjectionen stets eine sehr erhebliche Blutdrucksteigerung sahen und diese als Folge hauptsächlich einer peripheren Einwirkung des Mittels erklärt wissen wollen, zu der sich allerdings noch eine Reizung des vasomotorischen Centrums geselle, konnte Marfori auf Grund seiner Untersuchungen nur eine verhältnissmässig geringe Blutdrucksteigerung constatiren, die jedenfalls hinter der durch Hydrastin bewirkten zurückstehe und ausschliesslich von einer Reizung des vasomotorischen Centrums abhängig sei.

Zur Entscheidung dieser Frage habe ich eine Reihe von Versuchen angestellt, welche zunächst den Grad der Hydrastininwirkung auf den Blutdruck demonstriren und dann darthun sollen, auf welche Weise die Steigerung desselben zu erklären sei. Letzteres versuchte ich dadurch zu erreichen, dass ich bei zweien der Manometerversuche durch Injectionen von Chloralhydrat die Thätigkeit des vasomotorischen Centrums ausschaltete und die sich nun unter der Einwirkung von Hydrastinin ergebenden Resultate beobachtete. Ausserdem wurde in einer Reihe von Durchströmungsversuchen verschiedener überlebender Organe die Einwirkung des Mittels auf die peripheren Gefässe studirt. Bei den Blutdruckversuchen wurde auch das Verhalten des Pulses, soweit dieses ohne hinreichende Assistenz möglich war, berücksichtigt, da auch hier keine völlige Uebereinstimmung der Ansichten herrscht, insofern als Kiseleff gegenüber den Angaben der übrigen Autoren wenigstens nach grösseren Dosen (50—100 mg pro Kilo) keine Verlangsamung, wohl aber eine Beschleunigung des Pulses verzeichnen konnte.

a) Blutdruck und Puls.

Versuch 8. Kleine 4600 g schwere Hündin. In die linke Vena jugularis wird eine Canüle für die Injectionen eingebunden, in die rechte Art. carotis eine solche, welche mit dem Quecksilber-Manometer in Verbindung steht. Tracheotomie. Das Thier wird curarisirt und künstlich respirirt.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 23 m.	170—185	118	Injection von 0,01 g Curare.
24 m.	152—185	120	
25 m.	170—190		

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 26 m.	165—185		
27 m.	170—194	116	Injection von 0,005 g Curare.
28 m.	165—196		
29 m.	170—190	112	Künstliche Respiration.
30 m.	163—195		
31 m.	160—180		
32 m.	160—180		
33 m.	160—185	106	
34 m.	160—200	120	
35 m.	160—195	88	
36 m.	160—200	88	
37 m.	160—195		Injection von 0,01 g Hydrastinin = 0,002 pro Kilo.
40 m.	185—200	96	
41 m.	**175—250**	84	
42 m.	**182—252**	76	
43 m.	188—174		
44 m.	**188—250**	96	
45 m.	182—240	80	
46 m.	176—240		
47 m.	180—238	72	
48 m.	178—226	68	
49 m.	176—236	76	
50 m.	180—238	72	
51 m.	180—238	88	
52 m.	178—238	84	
53 m.	180—240	88	
54 m.	180—238		
55 m.			Injection von 0,01 g Hydrastinin.
56 m.	192—224	100	
57 m.	198—222	100	Puls unregelmässig.
58 m.	190—215	**240**	Puls ganz unregelmässig.
59 m.	178—200	220	
12 h. — m.	180—216	180	
1 m.	173—212	172	
2 m.	178—214	172	
3 m.	176—206	172	
4 m.	180—213	136	
5 m.	178—215	132	Injection von 0,01 g Hydrastinin.
6 m.	178 —200	120	
7 m.	182—212	176	
8 m.	185—213	168	
9 m.	185—208	158	
10 m.	178—202	168	Injection von 0,01 g Hydrastinin.
11 m.	178—208	160	
12 m.	178—202	176	
13 m.	182—202	200	Puls wird regelmässig.
14 m.	176—198	200	
15 m.	176—194	200	
16 m.	176—202	200	
17 m.	186—210	200	
18 m.	170—194	200	
19 m.	186—210	200	
20 m.	181—204	200	Injection von 0,01 g Hydrastinin.
21 m.	166—194	200	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 22 m.	170—192	200	
23 m.	134—174	200	
24 m.	168—200	200	
25 m.	120 – 160	200	Injection von 0,02 g Hydrastinin.
26 m.	172—186		
27 m.	182—206		
28 m.	170—196		
29 m.	168—188		
30 m.	170—196	200	Injection von 0,03 g Hydrastinin.
31 m.	168—194	200	
32 m.	173—198	200	
33 m.	184—202	200	
34 m.	188—208	200	
35 m.	176—196	200	
36 m.	182—200	220	Injection von 0,04 g Hydrastinin.
37 m.	172—190	230	
38 m.	162—184	240	
39 m.	184—204	240	
40 m.	186—202	240	
41 m.	164—182	230	
42 m.	154—170	240	
43 m.	158—178	240	
44 m.	152—166	220	Injection von 0,05 g Hydrastinin.
45 m.	146—172	220	
46 m.	170—186	200	
47 m.	185—200	200	
48 m.	190—200	200	
49 m.	184—196	200	
50 m.	152—170	200	
51 m.	176—190	200	
52 m.	190—200	200	
53 m.	190—202	200	
54 m.	184—196	200	
55 m.	180—190	220	
56 m.	172—184	220	
57 m.	160—165	240	
58 m.	160—180	220	
59 m.	136—160	220	Injection von 0,05 g Hydrastinin.
1 h. — m.	136—162	200	
1 m.	142—170	200	
2 m.	138—160	200	
3 m.	140—165	200	
4 m.	160—175	200	
5 m.	170—200	200	Der Versuch wird abgebrochen, da die Curarewirkung nachlässt.

Section um 5 Uhr Abends. Bei Eröffnung der Bauchhöhle erweist es sich, dass die Gebärmutter trächtig ist. Es finden sich 6 kleine Föten. Die Harnblase enthält ca. 10 ccm Harn. Auch während des Versuches waren reichliche Mengen fluorescirenden Harnes entleert worden. Der Magen zeigt normale Verhältnisse. Im Dünndarm, namentlich im oberen Theil, zahlreiche Hämorrhagien; die Schleimhaut ist geschwellt. Die Lunge zeigt namentlich in den hinteren Partien zahlreiche Hämorrhagien; Herz, Leber, Nieren normal. Die Milz ist klein und weist nichts Abnormes auf.

In diesem Versuch gelangten, nachdem der Druck annähernd constant geworden, zunächst 2 mg Hydrastinin pro Kilo zur Injection, worauf der Blutdruck im Laufe von 4 Minuten um 28—70 mm ansteigt, um dann allmählig wieder abzusinken, bis eine Constanz von 20—43 mm über der Ausgangshöhe erreicht und beibehalten wird. Durch weitere Injectionen von Hydrastinin bis zur Gesammtmenge von 52 mg pro Kilo wird keine weitere Steigerung des Blutdruckes bewirkt, vielmehr sinkt derselbe noch um ein Geringes, ohne jedoch merklich unter das ursprüngliche Niveau zu fallen.

Der Puls wird durch 2 mg pro Kilo nicht auffallend beeinflusst, jedenfalls gelangte keine Pulsverlangsamung zur Beobachtung, nach Erreichung von 4 mg pro Kilo dagegen steigt die Frequenz des Pulses, derselbe wird ganz unregelmässig und plötzlich tritt eine ausgesprochene Vaguslähmung ein, eine Erscheinung, die auch im folgenden Fall, allerdings erst nach einer sehr viel grösseren Dosis, zu constatiren ist.

Versuch 9. Mittelgrosse Katze von 2200 g. Tracheotomie, Curarisirung und künstliche Respiration. Die Art. carot. dextr. ist mit dem Quecksilbermanometer verbunden; in der Vena jugul. sin. befindet sich die Injectionscanüle.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 35 m.	125—134	168	
36 m.	126—133	160	
37 m.	122—124	156	
38 m.	124—132	160	Injection von 5 mg Curare.
39 m.	122—132		
40 m.	108—123		
41 m.	106—118	168	Künstliche Respiration.
42 m.	102—118	164	
43 m.	108—128		
44 m.	114—128		
45 m.	**120—136**	168	Injection von 0,05 g Hydrastinin.
46 m.	**146—162**		
47 m.	**150—170**		
48 m.	136—151	180	
49 m.	124—142		
50 m.	126—138		
51 m.	120—140	180	
52 m.	122—136		
53 m.	116—134		Injection von 0,05 g Hydrastinin.
54 m.	**127—146**	180	
55 m.	**134—145**		
56 m.	126—142		
57 m.	126—140		
58 m.	106—124	168	Injection von 0,10 g Hydrastinin.
59 m.	112—132		
12 h. — m.	120—132		
1 m.	115—128		
2 m.	118—135		
3 m.	118—136		
4 m.	117—131	168	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 5 m.	97—117		Injection von 0,10 g Hydrastinin.
6 m.	92—108		
7 m.	100—220		
8 m.	103—124		
9 m.	100—116	144	
10 m.	88—108		
11 m.	84—100		
12 m.	80—100		Injection von 0,20 g Hydrastinin.
13 m.	80—110		
14 m.	77—106	**240**	Kaum fühlbarer Puls.
15 m.	84—114		Es treten Zuckungen auf.
16 m.	30—70		
17 m.			Plötzlicher Tod.

Bei der gleich nach dem Tode des Thieres ausgeführten Section liessen sich ausser einer ziemlich hochgradigen Injection des Darmes, besonders in den oberen und unteren Partien, keine auffallende Veränderungen der Organe nachweisen.

Wie im vorigen Versuch, so zeigt sich auch bei diesem nach der ersten Hydrastinininjection (= 23 mg pro Kilo) ein Ansteigen des Blutdruckes von 36—42 mm über die Ausgangshöhe, worauf ein allmähliger Abfall eintritt, ohne dass jedoch die ursprüngliche Druckhöhe nach abwärts unterschritten würde. Weitere Injectionen haben vorübergehend ein erneutes Ansteigen des Blutdruckes um wenige Millimeter zur Folge. — Nach Einverleibung einer Gesammtmenge von 138 mg Hydrastinin pro Kilo beginnt ein allmähliges Absinken des Blutdruckes unter die Norm und nach Verbrauch von 230 mg pro Kilo erfolgt der Tod.

Eine Verlangsamung des Pulses kann auch in diesem Falle nicht constatirt werden, eher eine geringe (kaum als solche zu bezeichnende) Vermehrung der Pulsfrequenz. Nach Verbrauch einer übermässig grossen Hydrastininmenge tritt auch hier eine Vaguslähmung ein.

Versuch 10. Grosser Kater, Gewicht 3300 g. Die Art. carot. dextr. ist mit dem Quecksilbermanometer in Verbindung gesetzt; in der Vena jugular. sin. befindet sich die Injectionscanüle. Das Thier wird tracheotomirt, curarisirt und künstlich respirirt.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 14 m.	140—160	128	Injection von 10 mg Curare.
15 m.	134—154		
16 m.	148—160		
17 m.	124—142	128	Athmung sistirt; künstliche Respiration.
18 m.	120—140		
19 m.	120—140		
20 m.	124—146	160	
21 m.	112—132		Injection von 0,10 g Chloralhydrat.
22 m.	110—128		
23 m.	106—126		Injection von 0,10 g Chloralhydrat.
24 m.	108—122		Injection von 0,10 g Chloralhydrat.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 25 m.	128—138	164	
26 m.	112—122		Injection von 0,10 g Chloralhydrat.
27 m.	108—114		Injection von 0,10 g Chloralhydrat.
28 m.	110—116		
29 m.	100—110	192	
30 m.	114—122		Injection von 5 mg Curare.
31 m.	128—134		Injection von 5 mg Curare.
32 m.	124—128		
33 m.	126—128		
34 m.	112—120		
35 m.	118—128	120	
36 m.	108—118		
37 m.	110—120		
38 m.	110—130		
39 m.	130—140		
40 m.	110—120		Injection von 0,10 g Chloralhydrat.
41 m.	100—112		
42 m.	110—114		
43 m.	114—122		Injection von 0,10 g Chloralhydrat.
44 m.	120—126	220	
45 m.	86—103		Injection von 0,10 g Chloralhydrat.
46 m.	102—106		
47 m.	100		
48 m.	100		Injection von 0,07 g Hydrastinin.
49 m.	66—86		} Starke Schwankungen des Blutdruckes.
50 m.	74—90		
51 m.	68—72	212	
52 m.	70—74		Injection von 0,07 g Hydrastinin.
53 m.	66—86		} Starke Schwankungen des Blutdruckes.
54 m.	80—102		
55 m.	80—100		
56 m.	80—100		
57 m.	80—100		
58 m.	80—100	208	
59 m.	80—100		
12 h. — m.	80—100		
1 m.	68—78		Injection von 0,07 g Hydrastinin.
2 m.	74—86		
3 m.	76—86	200	
4 m.	76—88		
5 m.	80—90		
6 m.	78—88		
7 m.	80—90	212	
8 m.	80—90		
9 m.	80—90		
10 m.	80—90	216	
11 m.	80—90		
12 m.	80—100		
13 m.	80—100		Injection von 0,15 g Hydrastinin.
14 m.	70—80		
15 m.	80—90		
16 m.	76—88		
17 m.	76—86	212	
18 m.	76—86		

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 19 m.	80—90		
20 m.	80—90		
21 m.	76—86		
22 m.	80—90		
23 m.	80—92	212	
24 m.	76—86		
25 m.	76—86		Injection von 0,15 g Hydrastinin.
26 m.	70—80		
27 m.	78—86		
28 m.	72—78	200	Puls schwach.
29 m.	70—80		
30 m.	72—80		
31 m.	70—80		
32 m.	70—80	200	
33 m.	70—80		
34 m.	70—80		
35 m.	70—80		
36 m.	70—74		Injection von 0,15 g Hydrastinin.
37 m.	80—84		
38 m.	64—74		
39 m.	60—66		
40 m.	66—74	212	
41 m.	66—72		
42 m.	64—72		
43 m.	64—70		
44 m.	64—72		
45 m.	64—70	200	Injection von 0,30 g Hydrastinin.
46 m.	56—64		
47 m.	50—54		
48 m.	56—64	208	
49 m.	62—68		
50 m.	64—68		
51 m.	62—66		
52 m.	62—66		
53 m.	64—66		
54 m.	62—68		
55 m.	64	200	
56 m.	64		Die Canüle hat sich durch Blutgerinnsel verstopft, der Versuch wird daher abgebrochen.

Es konnte während des Experimentes beobachtet werden, dass der aus dem Maul des Thieres auf den schwarzen Tisch getropfte Speichel deutlich fluorescirte.

Bei der Section liess sich ausser einer ziemlich deutlichen Hyperämie des Darmes nichts Abnormes auffinden.

Da die beiden vorhergehenden Blutdruckversuche am nur leicht curarisirten Thier eine deutliche Erhöhung des arteriellen Druckes nach Injectionen von Hydrastinin. hydrochlor. zur Beobachtung gelangen liessen, sollte durch das eben angeführte Experiment dargethan werden, ob sich auch nach Ausschaltung resp. Schwächung des in der Medulla obl. gelegenen vasomotorischen Centrums eine Erhöhung des Blutdruckes ergeben würde, oder nicht. Im bejahenden Falle musste diese alsdann auf eine, zum Theil wenigstens, periphere Wirkung des

Mittels bezogen, im verneinenden dagegen nur als auf einer centralen Reizung des vasomotorischen Centrums beruhend gedeutet werden. Zu dem Zwecke wurde das Versuchsthier tief curarisirt und das vasomotorische Centrum durch Chloralhydrat gelähmt, so dass der Blutdruck von 160 bis auf 100 mm sinkt. Nun wird Hydrastinin intravenös injicirt und zwar in einer Anfangsdosis von 20 mg pro Kilo. Der Blutdruck sinkt anfangs nach der Injection, kehrt aber auch nach einer zweiten und dritten Dosis wieder zur Ausgangshöhe, d. h. zu 100 mm zurück, um alsdann bei fortgesetzter Einspritzung von Hydrastinin in der Gesammtmenge von ca. 0,30 g pro Kilo bis auf 64 mm herabzugehen. Ein Steigen über die Norm kam nicht vor. Hieraus muss geschlossen werden, dass die in den vorigen Versuchen beobachtete Erhöhung des arteriellen Druckes von einer Reizung des vasomotorischen Centrums in der Medulla obl. abhängig ist und nicht durch directe Einwirkung des Mittels auf die Gefässe bedingt sein kann. Vielmehr erfolgt bei genügend grosser Dosis — bei einer kleinen oder mittelgrossen lässt sich gar keine bemerkenswerthe Wirkung constatiren — ein Sinken des Blutdruckes, vielleicht bedingt durch eine nach grossen Gaben auftretende Erweiterung der Gefässe, wie sie sich bei laparotomirten Thieren nach Hydrastinininjectionen sogar makroskopisch wahrnehmen liess; vergl. darüber weiter unten. Eine Beeinflussung der Herzaction durch Hydrastinin konnte auch hier nicht constatirt werden.

Im folgenden Versuch (11) findet sich nichts Neues; ich führe ihn aber dennoch an, da er als Bestätigung für die Richtigkeit der vorhergehenden zu dienen geeignet scheint.

Die Anfangsdosis von 1 mg Hydrastinin. hydrochlor. pro Kilo beim uncurarisirten Thier bewirkt auch hier ein deutliches Ansteigen des Arteriendruckes um ca. 30 mm. Da die Dosis sehr niedrig gegriffen ist, geht die Wirkung schnell vorüber, um nach erneuter Injection von Hydrastinin wieder aufzutreten. Nach Curarisirung des Thieres und Darreichung von 0,40 g Chloralhydrat hat eine abermalige Einverleibung von 8 mg Hydrastinin zunächst kein wahrnehmbares Ansteigen des Druckes zur Folge. Die alsdann allmählig eintretende Drucksteigerung aber darf wohl kaum auf Hydrastininwirkung bezogen werden, da sie continuirlich anhält, während nach Hydrastinin, wie wir gesehen, wieder ein Sinken des Druckes erfolgt, und kann sie daher nur auf allmähligen Schwund der narkotischen Wirkung der etwas geringen Dosis von Chloralhydrat zurückgeführt werden.

Versuch 11. Grosser Kater, Gewicht 3700 g. Tracheotomie. Die Vena jugular. sin. enthält die Injectionscanüle, die Art. carot. dextr. ist mit dem Quecksilbermanometer verbunden.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 5 m.	204—210	168	
6 m.	182—184	168	
7 m.	176—186	168	
8 m.	174—186	172	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 9 m.	184—196	168	Injection von 4 mg Hydrastinin = 1 mg pro Kilo.
10 m.	**196—204**	168	
11 m.	**210—220**	172	
12 m.	190—196	172	
13 m.	184—190	172	
14 m.	176—186		
15 m.	**192—204**	180	Injection von 4 mg Hydrastinin.
16 m.	186—192	180	
17 m.	178—186	176	
18 m.	**196—210**	180	
19 m.	**194—200**		
20 m.	182—190		
21 m.	168—180	176	
22 m.	166—174		
23 m.	168—180	172	
24 m.	172—180		
25 m.	174—180		
26 m.	170—176		
27 m.	170—174		
28 m.	170—174		
29 m.	170—174	176	
30 m.	170—174		
31 m.	160—174		Injection von 5 mg Curare.
32 m.	170—176	180	
33 m.	154—172		Injection von 5 mg Curare.
34 m.	172—184		Athmung sistirt, künstl. Respiration.
35 m.	144—164		Injection von 5 mg Curare.
36 m.	134—152		Injection von 5 mg Curare.
37 m.	142—154	184	Injection von 0,10 g Chloralhydrat.
38 m.	146—154		Injection von 0,10 g Chloralhydrat.
39 m.	138—150	188	Injection von 0,10 g Chloralhydrat.
40 m.	128—136		Injection von 0,10 g Chloralhydrat.
41 m.	120—130	192	
42 m.	110—120		
43 m.	112—122		Injection von 8 mg Hydrastinin = 4 mg pro Kilo im Ganzen.
44 m.	112—122	196	
45 m.	116—126		
46 m.	124—134		
47 m.	134—140		
48 m.	132—140	200	
49 m.	136—144		
50 m.	136—144		
51 m.	140—150		
52 m.	160—170	220	
53 m.	146—154		
54 m.	158—148	212	
55 m.	168—180		
56 m.	178—180		
57 m.	172—180	216	Die Canüle verstopft sich. Der Versuch wird abgebrochen.

Aus den hier angeführten Versuchen ergiebt sich, wie bereits bei Besprechung der einzelnen Experimente erwähnt, folgendes:

1. Das Hydrastinin bewirkt schon in kleinen Dosen (1—2 mg pro Kilo) eine Steigerung des arteriellen Blutdruckes, die von einer Reizung des vasomotorischen Cen-

trums in der Medulla oblong. abhängig ist. Dieser Zustand geht nach einiger Zeit vorüber, ohne von einem nachträglichen Sinken des Blutdruckes unter die Norm gefolgt zu sein.

2. Kleine und mittelgrosse Hydrastinindosen haben auf die Pulsfrequenz keinen nennenswerthen Einfluss; nach grossen Gaben tritt Vaguslähmung ein. Dieselbe ist wahrscheinlich centralen Ursprunges.

b) Periphere Gefässe.

Um die Wirkung des Hydrastinin auf die peripheren Gefässe zu studiren, die nach Angabe der meisten Autoren hochgradig verengert werden sollen, stellte ich einige Durchströmungsversuche überlebender Organe nach der von Kobert[1]) und Thomson[2]) angegebenen Methode an.

Versuch 12. Eine normale Rinderniere wird unmittelbar nach dem Schlachten des Thieres im Ludwig'schen Wärmekasten mit defibrinirtem Blut vom selben Thiere durchströmt. Der Durchströmungsapparat ist so eingerichtet, dass das eingeschaltete Organ bei constant bleibendem Druck abwechselnd mit normalem und mit vergiftetem Blut beschickt werden kann. Q. bedeutet die Ausflussmenge in ccm pro Minute.

T.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 17 m.	18	Normales Blut.
18 m.	28	
19 m.	32	
20 m.	36	
21 m.	34	
22 m.	34	
23 m.	30	Mit Hydrastinin 0,01 g auf 100 ccm vergiftetes Blut. Conc. 1 : 10 000.
24 m.	**102**	Normales Blut.
25 m.	52	
26 m.	48	
27 m.	50	
28 m.	52	
29 m.	48	
30 m.	42	
31 m.	54	
32 m.	**70**	0,01 g Hydrastinin auf 100 ccm Blut. Conc. 1 : 10 000.
33 m.	**130**	
34 m.	70	
35 m.	68	
36 m.	62	

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1886, **22, 17.**

[2]) „Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien." Inaug.-Diss. Dorpat, 1886.

T.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 37 m.	56	
38 m.	52	Normales Blut.
39 m.	50	
40 m.	44	
41 m.	42	
42 m.	36	
43 m.	35	
44 m.	29	
45 m.	34	0,01 g Hydrastinin auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 20 000.
46 m.	**132**	
47 m.	98	
48 m.	42	
49 m.	24	Normales Blut.
50 m.	20	
51 m.	18	
52 m.	16	
53 m.	22	0,002 g Hydrastinin auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 100 000.
54 m.	**74**	
55 m.	60	
56 m.	26	
57 m.	18	Normales Blut.
58 m.	14	
59 m.	14	
5 h. — m.	14	0,002 g Hydrastinin auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 100 000.
1 m.	**38**	

Der Druck im Apparat sinkt durch ein Versehen in der Bedienung; der Versuch wird daher abgebrochen.

Versuch 13. Eine normale Rinderniere wird unmittelbar nach dem Schlachten des Thieres im Wärmekasten mit Blut vom selben Thier durchströmt.

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 35 m.	60	
36 m.	44	
37 m.	30	
38 m.	28	
39 m.	33	
40 m.	40	Normales Blut.
41 m.	40	
42 m.	36	
43 m.	36	
44 m.	36	
45 m.	36	
46 m.	**40**	0,002 g Hydrastinin auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 100 000.
47 m.	**44**	Normales Blut.
48 m.	36	
49 m.	32	

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 50 m. 51 m.	**48** **50**	0,002 g Hydrastinin auf 200 ccm Blut. Conc. 1:100 000.
52 m. 53 m. 54 m. 55 m. 56 m.	45 27 30 28 28	Normales Blut.
57 m. 58 m.	**50** **64**	0,001 g Hydrastinin auf 200 ccm Blut. Conc. 1:200 000.
59 m. 4 h. — m. 1 m. 2 m. 3 m.	48 34 28 26 28	Normales Blut.
4 m. 5 m. 6 m.	**36** **50** **72**	0,001 g Hydrastinin auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 200 000.
7 m. 8 m. 9 m. 10 m. 11 m. 12 m. 13 m. 14 m. 15 m. 16 m. 17 m. 18 m. 19 m.	64 40 28 26 26 26 28 26 26 26 26 28 26	Normales Blut.
20 m. 21 m.	**40** **54**	0,0002 g Hydrastinin auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 1 000 000.
22 m. 23 m. 24 m. 25 m. 26 m. 27 m. 28 m.	50 30 24 28 26 26 24	Der Versuch wird abgebrochen.

Durch diese Versuche wird dargethan, dass das Hydrastinin die Gefässe der isolirten Niere selbst noch bei einer Verdünnung von 1:1000000 Blut erweitert. Die Ausflussmenge steigt (cf. Versuch 13) bei der angegebenen Verdünnung um das Doppelte, und bei stärkeren Concentrationen, 1:10000 (cf. Versuch 12), sogar um das Vierfache.

Dem entsprechend konnte ich auch am lebenden Thiere niemals eine verringerte Harnabsonderung oder gar Anurie beobachten, wie

Falk und Archangelsky sie bei ihren Versuchsthieren als Folge einer Verengerung der Nierengefässe durch Hydrastinin constatirten, vielmehr entleerten fast alle Thiere schon während des Experimentes mehrfach fluorescirenden Harn und bei der Section fanden sich in der Harnblase stets relativ reichliche Mengen Hydrastinin enthaltenden Harnes.

Anders verhält es sich mit den Gefässen der Milz:

Versuch 14. Die Milz eines jungen Stieres wird unmittelbar nach dem Schlachten im Wärmekasten abwechselnd mit normalem und vergiftetem Blut vom selben Thier durchströmt.

T.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 12 m.	22	Normales Blut.
13 m.	26	
14 m.	24	
15 m.	26	
16 m.	26	
17 m.	24	0,1 g Hydrastinin auf 100 ccm Blut. Conc. 1 : 10 000.
18 m.	**16**	
19 m.	**12**	Normales Blut.
20 m.	24	
21 m.	22	
22 m.	24	
23 m.	24	0,01 g Hydrastinin auf 100 ccm Blut. Conc. 1 : 10 000.
24 m.	16	
25 m.	**12**	
26 m.	**8**	Normales Blut.
27 m.	14	
28 m.	18	
29 m.	24	
30 m.	26	
31 m.	24	0,01 g Hydrastinin auf 100 ccm Blut. Conc. 1 : 10 000.
32 m.	**14**	Normales Blut.
33 m.	**12**	
34 m.	20	
35 m.	24	
36 m.	26	
37 m.	24	0,01 g Hydrastinin auf 100 ccm Blut. Conc. 1 : 10 000.
38 m.	14	
39 m.	20	
40 m.	32	
41 m.	40	Normales Blut.
42 m.	42	
43 m.	36	
44 m.	30	
45 m.	32	
46 m.	38	0,01 g Hydrastinin auf 100 ccm Blut. Conc. 1 : 10 000.
47 m.	32	
48 m.	32	Der Versuch wird abgebrochen.

Versuch 15. Die Milz einer Kuh wird 1 Stunde nach dem Schlachten des Thieres im Wärmekasten mit dem Blut desselben Thieres durchströmt. Die Aufzeichnung beginnt erst, nachdem die Ausflussmenge des Blutes aus der Vene eine gewisse Regelmässigkeit erlangt hat.

T.	Q.	Bemerkungen.
2 h. 50 m.	126	Normales Blut.
51 m.	124	
52 m.	126	
53 m.	118	
54 m.	120	
55 m.	124	
56 m.	122	
57 m.	120	
58 m.	**90**	0,0001 g Hydrastinin auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 2 000 000.
59 m.	**50**	Normales Blut.
3 h. — m.	50	
1 m.	60	
2 m.	60	
3 m.	60	
4 m.	65	
5 m.	65	
6 m.	**50**	0,0001 g Hydrastinin auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 2 000 000.
7 m.	**40**	Normales Blut.
8 m.	**36**	
9 m.	40	
10 m.	40	
11 m.	48	
12 m.	40	
13 m.	42	
14 m.	38	
15 m.	40	
16 m.	40	
17 m.	68	
18 m.	62	
19 m.	68	
20 m.	68	
21 m.	**60**	0,0001 g Hydrastinin auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 2 000 000.
22 m.	**50**	Normales Blut.
23 m.	**48**	
24 m.	48	
25 m.	43	
26 m.	35	
27 m.	38	
28 m.	**28**	0,02 g Hydrastinin auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 10 000.
29 m.	**40**	
30 m.	44	Normales Blut.
31 m.	46	
32 m.	43	
33 m.	45	

T.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 34 m.	**34**	0.02 g Hydrastinin auf 200 ccm Blut. Conc. 1 : 10 000.
35 m.	**46**	
36 m.	46	
37 m.	40	Normales Blut.
38 m.	43	
39 m.	40	Der Versuch wird abgebrochen, da das Organ abgestorben erscheint.

Wird die noch lebenswarme Milz mit Blut durchströmt, dem Hydrastinin. hydrochlor. im Verhältniss von 1 : 10 000 bis 1 : 200 000 zugesetzt ist, so sinkt, wie aus vorstehenden Versuchen ersichtlich, die Ausflussmenge des Blutes aus der Vene um ein Beträchtliches, um bei Durchströmung mit normalem Blut wieder zur Ausgangshöhe zurückzukehren. Letzteres tritt im Versuch 14 deutlicher zu Tage, als im Versuch 15, bei welchem das Organ nicht unmittelbar nach dem Schlachten des Thieres zum Experiment benutzt werden konnte und in Folge dessen nicht mehr so prompt reagirte. Bei längerer Einwirkung des Mittels oder bei stärkerer Concentration desselben (Versuch 14: 4 Uhr 37 Minuten oder Versuch 15: 3 Uhr 28 Minuten bis 29 Minuten) ist die Ausflussmenge anfangs vermindert, dann aber vermehrt.

Auf Grund dieser Thatsachen muss constatirt werden, dass das Hydrastinin in kleinen Dosen auf die Gefässe der Milz eine verengernde Wirkung ausübt, die nur zustande kommen kann durch Reizung der in der Gefässwand gelegenen vasomotorischen Centra. Dass keine Einwirkung auf die Muskulatur vorliegt, scheint mir daraus hervorzugehen, dass bei längerem Fortsetzen des Versuches keinerlei Reaction mehr eintritt, sondern die Ausflussmenge aus der Vene bei sonst gleichen Verhältnissen sich gleich bleibt, ohne Rücksicht darauf, ob vergiftetes oder normales Blut durch das Organ strömt. Da nun aber bekanntlich die nervösen Elemente frühzeitig absterben, die muskulären jedoch ihre Erregbarkeit noch lange Zeit beibehalten, so müsste, falls letztere durch das Hydrastinin beeinflusst würden, noch stundenlang eine Reaction beobachtet werden können. Bei längerer Einwirkung des Hydrastinin oder bei grösseren Dosen folgt der anfänglichen Verengerung der Gefässe der Milz eine Erweiterung derselben, als deren ursächliches Moment nunmehr eine Lähmung der in der Gefässwand gelegenen vasomotorischen Centra angenommen werden muss.

Aehnliche Verhältnisse wie in den Gefässen der Milz scheinen auch in denen der Extremitäten vorzuliegen, wie aus nachstehendem Versuch, der leider nicht wiederholt werden konnte, hervorgeht. Ich verzichte darauf, aus der Literatur diejenigen Citate zusammenzustellen, wo von Beeinflussung der Milzgefässe durch Gifte die Rede ist, da im nächsten Bändchen dieser Institutsarbeiten eine Arbeit von Alexander Paldrock zum Abdruck kommen soll, welche die Frage der Durchströmung überlebender Organe mit gifthaltigem Blut in extenso behandelt.

Versuch 16. In die Schienbeinarterie des linken Vorderfusses von einem jungen Rind wird die Arteriencanüle eingeführt. Der Abfluss geschieht nach Unterbindung aller anderen Gefässe aus einer grösseren Vene.

T.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 30 m.	12	Es strömt normales Blut durch das Organ.
31 m.	14	
32 m.	14	
33 m.	12	
34 m.	10	
35 m.	10	
36 m.	10	
37 m.	11	
38 m.	11	
39 m.	10	0,0001 g Hydrastinin auf 100 ccm Blut. Conc. 1 : 1 000 000.
40 m.	8	
41 m.	10	Normales Blut.
42 m.	11	
43 m.	13	
44 m.	10	0,001 g Hydrastinin auf 100 ccm Blut. Conc. 1 : 100 000.
45 m.	10	
46 m.	8	
47 m.	6	Normales Blut.
48 m.	16	
49 m.	22	
50 m.	22	
51 m.	24	
52 m.	22	0,001 g Hydrastinin auf 100 ccm Blut. Conc. 1 : 100 000.
53 m.	26	
54 m.	14	Normales Blut.
55 m.	16	
56 m.	20	
57 m.	20	
58 m.	16	
59 m.	18	
5 h. — m.	22	
1 m.	20	
2 m.	22	
3 m.	20	0,001 g Hydrastinin auf 100 ccm Blut. Conc. 1 : 100 000.
4 m.	16	
5 m.	16	
6 m.	12	
7 m.	14	Normales Blut.
8 m.	18	
9 m.	22	
10 m.	24	
11 m.	24	
12 m.	24	
13 m.	22	0,01 g Hydrastinin auf 100 ccm Blut. Conc. 1 : 10 000.
14 m.	20	
15 m.	18	

T.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 16 m.	**30**	
17 m.	**32**	Normales Blut.
18 m.	32	
19 m.	**26**	0,01 g Hydrastinin auf 100 ccm Blut. Conc. 1 : 10 000.
20 m.	**26**	
21 m.	**32**	
22 m.	**40**	
23 m.	**54**	Der Versuch wird abgebrochen.

Wie bei diesen Versuchen, so konnte auch an laparotomirten Thieren durch directe Beobachtung, wie aus den folgenden Versuchen ersichtlich, nach grösseren Dosen Hydrastinin eine Erweiterung der Gefässe constatirt werden und lässt sich hieraus auch das Sinken des Blutdruckes nach grossen Dosen des Mittels bei Ausschaltung des vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata erklären. Durchströmungsversuche am virginalen, schwangeren und puerperalen Uterus, wie ursprünglich beabsichtigt, konnten von mir aus äusseren Gründen leider nicht angestellt werden. Einige von meinem Commilitonen Clemenz in unserem Institute ausgeführte ergaben leider kein eindeutiges Resultat.

Die Eigenschaft, in kleinen, therapeutisch verwerthbaren Dosen die peripheren Gefässe zu verengern, die Nierengefässe allein aber hochgradig zu erweitern, legt den Gedanken nahe, dass unser Mittel eher eine diuretische Wirkung ausüben müsse, als dass es ein Versiegen der Harnsecretion bewirken könne.

7. Wirkung auf die Darmbewegung.

Um die Beeinflussung der Darmperistaltik durch Hydrastininum hydrochloricum zu studiren, wird folgender Versuch angestellt.

Versuch 17. Mittelgrosse Katze, 2250 g schwer. Tracheotomie. Das Thier wird curarisirt und künstlich respirirt. Injectionscanüle in der Vena jugularis. Laparotomie im Wärmekasten. Darm, Magen und Milz sind der directen Adspection durch den Glasdeckel zugänglich gemacht.

T.	P.	Bemerkungen.
11 h. 10 m.	240	Die Katze ist im Wärmekasten deponirt und wird beobachtet.
15 m.	240	Der Darm bewegt sich nicht, die Gefässe zeigen den normalen Füllungsgrad.
20 m.	220	Injection I. 0,01 g Hydrastinin = 4,4 mg pro Kilo.
25 m.	220	Die Blutfülle des Darmes ist eher vermehrt, als vermindert. Keine Darmcontractionen.
30 m.	212	Injection II. 0,01 g Hydrastinin.
35 m.	212	Status idem. An der Milz nichts Abnormes.

T.	P.	Bemerkungen.
11 h. 40 m.	212	Injection III. 0,01 g Hydrastinin. Status idem.
45 m.	220	Da Zuckungen auftreten, wird nachcurarisirt.
50 m.	212	Injection IV. 0,01 g Hydrastinin.
55 m.	220	Die Darmgefässe sind augenscheinlich stärker gefüllt. An der Milz nichts Abnormes.
12 h. — m.	200	Injection V. 0,01 g Hydrastinin. Status idem.
5 m.	200	Status idem.
10 m.	200	Injection VI. 0,03 g Hydrastinin. Im oberen Theil des Dünndarmes treten peristaltische Bewegungen auf.
15 m.	220	Peristaltik dauert fort. Allgemeine Convulsionen; es wird nachcurarisirt.
20 m.	220	Injection VII. 0,03 g Hydrastinin. Peristaltik wird bedeutend stärker und setzt sich weiter darmabwärts fort.
25 m.	220	Status idem.
30 m.	220	Injection VIII. 0,03 g Hydrastinin.
32 m.	0	Plötzlicher Tod.

Die sofort angeschlossene Section ergiebt überall normale Verhältnisse. Die Dünndarmschleimhaut erscheint nur an einzelnen Stellen etwas stärker injicirt, auch finden sich im Endocard reichlich Ecchymosen, besonders links.

Dieser Versuch zeigt zunächst, dass die Gefässe des Darmes durch Hydrastinin jedenfalls nicht in augenfälliger Weise verengert werden, sondern eher eine Erweiterung erfahren, was nach mittleren Dosen (ca. 0,02 g pro Kilo, cf. Injection 4) sogar deutlich hervortritt. Auf die Darmbewegung haben kleine Dosen keinen Einfluss, dagegen scheinen durch grössere Gaben (ca. 0,04 g pro Kilo) peristaltische Bewegungen ausgelöst werden zu können. Da der Versuch indess nicht wiederholt wurde, so möchte ich ihm keine sichere Beweiskraft zusprechen. Ueber eine Einwirkung des Mittels auf die Milz dieses Thieres gab die makroskopische Beobachtung leider keine Aufschlüsse.

8. Wirkung auf den Uterus.

Die Wirkung des Hydrastininum hydrochloricum auf den Uterus ist an Thieren bisher nur von Archangelsky untersucht worden, der zu dem Schluss gelangt, dass das Mittel durch Reizung der Uterusmuskulatur rhythmische Contractionen der Gebärmutter hervorrufe und daher im Stande sei, bei schwangeren Thieren Frühgeburt zu bewirken. Die Angaben der Therapeuten aber widersprechen dieser Thatsache durchaus; es kann nach den von letzteren gemachten Erfahrungen wohl als feststehend erachtet werden, dass das Hydrastinin für den Menschen wenigstens kein Wehemittel ist. Um diese Frage nun auch experimentell zu entscheiden, stellte ich folgende Thierversuche an.

Versuch 18. Grosse, 3100 g schwere, hochschwangere Katze. Tracheotomie. Das Thier wird curarisirt, künstlich respirirt, die Bauchhöhle eröffnet und der freigelegte Uterus im Wärmekasten beobachtet. In Folge des durch die Abkühlung im ersten Moment unvermeidlichen Temperaturreizes entsteht eine deutliche Uteruscontraction. Dieselbe wiederholt sich späterhin nicht mehr.

T.	P.	Bemerkungen.
10 h. 45 m.		Bauchhöhle der schon curarisirten Katze eröffnet.
55 m.	196	
58 m.	200	Injection von 0,01 g Hydrastinin hydrochlor.
11 h. — m.		Fötale Bewegungen.
5 m.	200	
10 m.	200	Injection von 0,01 g Hydrastinin hydrochlor.
12 m.	200	Starke fötale Bewegungen. } Keine Uterusbewegungen.
15 m.	200	Starke fötale Bewegungen.
18 m.	216	Schwache fötale Bewegungen.
20 m.		Injection von 0,01 g Hydrastinin. hydrochlor.
23 m.		Curarewirkung lässt nach. Es wird nachcurarisirt.
25 m.	200	
30 m.	200	
35 m.		Injection von 0,01 g Hydrastinin. hydrochlor.
38 m.	200	Uterusgefässe deutlich und dauernd erweitert.
40 m.	200	} Schwache fötale Bewegung. Uterus an sich ohne Contractionen.
43 m.	200	
45 m.		Injection von 0,05 g Hydrastinin. hydrochlor.
47 m.	200	
48 m.		Fötale Bewegung. } Uteruscontractionen fehlen.
49 m.		Starke fötale Bewegung.
52 m.		Mehrere sehr starke fötale Bewegungen.
53 m.	192	Mehrere sehr starke fötale Bewegungen.
55 m.	194	Mehrere starke fötale Bewegungen.
57 m.	200	
12 h. — m.		Injection von 0,05 g Hydrastinin. hydrochlor.
1 m.	180	Starke fötale Bewegungen. } Keine Uteruscontractionen.
3 m.	194	Sehr starke fötale Bewegungen.
5 m.	196	
8 m.	188	Krämpfe.
10 m.		5 mg Curare.
12 m.		Starke fötale Bewegungen.
15 m.	200	Injection von 0,10 g Hydrastinin. hydrochlor.
16 m.		
18 m.	196	Fötale Bewegungen } Uterus ohne Contractionen.
20 m.		Fötale Bewegungen
22 m.	192	
25 m.	194	
27 m.	200	
30 m.	198	Injection von 0,10 g Hydrastinin. hydrochlor.
32 m.	194	Fötale Bewegungen } Keine Uteruscontractionen.
36 m.	198	
38 m.	196	
40 m.	200	

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 45 m.	200	Injection von 0,20 g Hydrastinin. hydrochlor.
48 m.	188	
49 m.		Plötzlich starke Krämpfe. 5 mg Curare.
50 m.		Keine Uteruscontractionen.
51 m.	240	
52 m.	228	
53 m.	200	
56 m.	200	
1 h. — m.	200	Injection von 0,20 g Hydrastinin. hydrochlor.
4 m.	192	Uterus liegt ganz still.
7 m.	196	
10 m.	196	
15 m.	180	Injection von 0,30 g Hydrastinin. hydrochlor.
17 m.	0	Plötzlicher Tod.

Bei der sofort ausgeführten Section erweist es sich, dass die 4 wohl ausgebildeten Föten todt sind. Das Fruchtwasser wird aufgefangen. Es fluorescirt nicht. Die Harnblase enthält ca. 20 ccm stark fluorescirenden, neutral reagirenden Harnes. Leber, Niere, Herz, Lungen bieten keinerlei abnorme Erscheinungen.

Versuch 19. Kleine hochschwangere Hündin. Gewicht 5000 g. Die linke Vena jugular. wird frei präparirt und nimmt die Injectionscanüle auf. Darauf wird das Thier tracheotomirt, curarisirt und künstlich respirirt. Im Wärmekasten wird alsdann die Bauchhöhle eröffnet und der Uterus beobachtet.

T.	P.	Bemerkungen.
10 h. 25 m.	80	Bei Eröffnung der Bauchhöhle tritt keine Contraction des Uterus auf. Der Uterus enthält in jedem Horn zwei Föten.
30 m.	80	
32 m.	100	Von Zeit zu Zeit im linken Horn fötale Bewegungen.
35 m.	120	
40 m.	120	Injection von 0,10 g Hydrastinin. hydrochlor. = 0,02 g pro Kilo.
42 m.	120	In beiden Hörnern treten fötale Bewegungen auf. Die Venen erscheinen stärker gefüllt, als vor der Injection.
45 m.	120	Injection von 0,10 g Hydrastinin. hydrochlor.
47 m.	120	Fötale Bewegungen werden stärker, die grossen Venen erscheinen prall gefüllt. Keine Uterusbewegungen.
50 m.	120	Injection von 0,10 g Hydrastinin. hydrochlor. Starke fötale Bewegungen in beiden Hörnern, aber keine Eigenbewegungen des Uterus.
52 m.	150	Status idem.
55 m.	180	Injection von 0,10 g Hydrastinin. hydrochlor. Geringe fötale Bewegungen.
11 h. — m.	160	Im linken Horn treten an der Grenze der Föten zwei kaum wahrnehmbare Einschnürungen auf, die bald wieder schwinden.

T.	P.	Bemerkungen.
11 h. 5 m.	160	Injection von 0,10 g Hydrastinin. hydrochlor. Lebhafte fötale Bewegungen in beiden Hörnern. Zwischen den beiden Föten im linken Horn bildet sich wieder eine Schnürfurche, die sich jedoch nicht weiter schiebt und nach 1—2 Minuten wieder schwindet.
10 m.	160	Injection von 0,20 g Hydrastinin. hydrochlor. Fötale Bewegungen dauern fort. Uterusgefässe hochgradig erweitert.
15 m.	160	Injection von 0,20 g Hydrastinin. hydrochlor. Status idem.
20 m.	140	Status idem. Keine Uterusbewegungen.
25 m.	130	
30 m.	130	

Der Versuch wird abgebrochen.

Aus diesen beiden Versuchen geht hervor, dass das Hydrastinin selbst nach Verbrauch von über 0,3 g pro Kilo (cf. Versuch 18) auf den schwangeren Uterus nicht die geringste wehenerregende Wirkung auszuüben im Stande ist. Dagegen treten nach jeder Injection mehr oder weniger lebhafte fötale Bewegungen auf, die wohl dadurch erklärt werden müssen, dass das Hydrastinin, wie ich auch nachweisen konnte, rasch in den Kreislauf des Fötus übergeht und hier Störungen veranlasst, die nach einiger Zeit zum Absterben der Frucht führen, wie aus Versuch 18 ersichtlich. Welcher Art diese Störungen sind, wage ich nicht zu entscheiden. — Dass auch die Gefässe des Uterus durch Hydrastinin in genügend grosser Dosis eine Erweiterung erfahren, lehren diese Versuche gleichfalls, da schon nach Injection von 0,02 g des Mittels eine stärkere Füllung derselben constatirt werden konnte, welcher Zustand bis zum Schluss der Experimente andauerte.

9. Wirkung des Hydrastinin auf die Absonderung der Galle.

Angeregt durch die Untersuchungen von W. Rutherford über die gallentreibende Wirkung des Hydrastinin stellte ich nachstehendes Experiment an, um auch das Hydrastinin auf eventuell gallentreibende Eigenschaften hin zu prüfen.

Versuch 20. Bei einem grossen 30 Kilo schweren Hunde wird eine acute Gallenfistel angelegt.

Der Ductus choledochus wird in die Bauchwand eingenäht und mit einer Glascanüle armirt. Die Operation wird in Morphiumnarkose vorgenommen und um

5 h. 3 m. vollendet. Es wird beobachtet, wie viel Tropfen Galle sich im Laufe von 15 Minuten aus der Fistel entleeren.
5 h. 30 m. bis 6 h. fliessen 2 Tropfen Galle aus.
6 h. — m. bis 6 h. 15 m. fliesst 1 Tropfen Galle aus.
6 h. 15 m. bis 6 h. 30 m. fliesst ca. 1/2 Tropfen Galle aus.
6 h. 30 m. subcutane Injection von 0.10 g Hydrastinin. hydrochlor. in 10%iger Lösung.
6 h. 30 m. bis 6 h. 45 m. fliesst ca. 1/2 Tropfen Galle aus.

6 h. 45 m. bis 7 h. — m. fliessen 0 Tropfen Galle aus. Subcütane Injection von 0,15 g Hydrastinin. hydrochlor.
7 h. — m. bis 7 h. 15 m. fliessen 0 Tropfen Galle aus.
7 h. 15 m. bis 7 h. 30 m. fliessen 0 Tropfen Galle aus. Subcutane Injection von 0,20 g Hydrastinin. hydrochlor.
7 h. 30 m. bis 7 h. 45 m. fliessen 0 Tropfen Galle aus.
7 h. 45 m. bis 8 h. — m. fliessen 0 Tropfen Galle aus.
Der Versuch wird abgebrochen.

Leider konnten keine weiteren ähnlichen Experimente angestellt werden, wie ursprünglich beabsichtigt war, da am folgenden Tage das Thier die Canüle aus der Wunde gerissen hatte, wobei der Duct. choled. sich löste und in die Bauchhöhle zurückschnellte. Ein Versuch ihn wieder herauszuholen misslang. Auf diesen einen Versuch ein endgültiges Urtheil über die gallentreibende Wirkung des Hydrastinin zu basiren, ist selbstredend nicht möglich, dennoch wollte ich nicht unterlassen ihn anzuführen, da er immerhin die Vermuthung gestattet, dass das Hydrastinin die Gallenabsonderung nicht zu vermehren vermag.

10. Ausscheidung aus dem Organismus.

Um den Nachweis zu erbringen, auf welche Weise das Hydrastinin aus dem Organismus ausgeschieden wird, wurde der Harn sämmtlicher Versuchsthiere sowie der Darminhalt der meisten derselben (die Application war meist intravenös, nur in Versuch 7 subcutan) auf die Anwesenheit des Alkaloides resp. eines seiner Salze geprüft. Ausserdem gelangten zur Untersuchung: die Galle der Versuchsthiere 7, 18, 19, das Fruchtwasser, Placenten und Föten der Versuchsthiere 8, 18, 19, sowie Magen- und Darmschleimhaut, Leber, Nieren, Milz, Gehirn und Blut der zuvor entbluteten und mit Zuckerlösung (2 %ig zu gleichen Theilen mit physiologischer Kochsalzlösung) sorgfältig ausgespülten Katze des Versuchs 19.

Der Harn fluorescirte stets sehr stark und war hiermit schon der Beweis für die Anwesenheit eines Hydrastininsalzes gegeben. In 2 Fällen wurde der Harn auf dem Wasserbade zur Syrupconsistenz eingedampft, mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Die in den Aether übergegangene Base wurde nach Verdunsten jenes in salzsäurehaltigem Wasser gelöst. Die Lösung zeigte deutliche Fluorescenz und die angestellten Alkaloidreactionen fielen positiv aus.

Der Dünndarminhalt wurde filtrirt, das Filter mit Wasser nachgewaschen und das Filtrat untersucht. Dasselbe fluorescirte stets deutlich, wenn auch viel schwächer als der Harn. Um eine farblose, von allen Schmieren befreite Flüssigkeit zu erhalten, wurde das Filtrat mit Bleiessig ausgefällt und nach Entfernung des Bleies durch Schwefelwasserstoff in dem nunmehr wasserklaren Filtrat noch deutlich wahrnehmbare Fluorescenz constatirt. Ebenso wurde mit dem

Mageninhalt der Katze vom Versuch 19 verfahren und auch hier fiel das Resultat positiv aus.

In der Galle gelang es mir nicht, die Anwesenheit von Hydrastinin mit Sicherheit nachzuweisen, da die zur Anwendung gelangten Mengen zu gering waren, um deutliche Reactionen zu gewähren.

Das Blut der Katze vom Versuch 19 bleibt über Nacht stehen, während welcher Zeit sich eine Schicht leicht roth gefärbten Serums über den zu Boden gesunkenen Blutkörperchen absetzt. Das Serum, an welchem der rothen Färbung wegen keine Fluorescenz wahrgenommen werden konnte, wird abgehebert, auf dem Wasserbade zur Syrupconsistenz eingedampft, mit Alkohol absol. in der Reibschale verrieben und filtrirt. Das klare Filtrat fluorescirt stark. Dieses wird zur Trockene eingedunstet, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und filtrirt. Das Filtrat fluorescirt sehr stark und giebt alle Reactionen für Hydrastinin.

Das Fruchtwasser der trächtigen Thiere wird in derselben Weise, wie Magen- und Darminhalt behandelt; das Resultat ist negativ.

Auch in den Speichel scheint das Hydrastinin überzugehen, wie aus einer diesbezüglichen Beobachtung beim Versuch 10 (vergl. p. 188) geschlossen werden darf.

Magen- und Dünndarmschleimhaut, Leber, Nieren, Milz und Gehirn der entbluteten und ausgespülten Katze werden in folgender Weise untersucht:

Die Organe werden fein zerhackt, in der Reibschale zu einem Brei verrieben und dieser, um eventuell noch vorhandene Blutspuren zu entfernen, mit Wasser ausgewaschen, ausgequetscht und 24 Stunden im Wärmeschrank mit Alkohol extrahirt. Nach Verdunsten des Alkohols wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und im Uebrigen in gleicher Weise wie bei Untersuchung des Darminhaltes verfahren.

Das Resultat fällt positiv aus für Magen- und Darmschleimhaut, Leber und Niere, negativ dagegen für Milz und Gehirn.

In den Föten und Placenten lässt sich in ähnlicher Weise die Anwesenheit von Hydrastinin constatiren. In die Föten geht das Gift also eher über als in das Fruchtwasser.

Die Resultate,

welche sich aus den vorstehenden experimentellen Untersuchungen ergeben, lassen sich kurz folgendermassen resümiren:

1. Das Hydrastinin übt auf rothe Blutkörperchen keine zerstörende Wirkung aus und lässt auch den gelösten Blutfarbstoff unbeeinflusst.

2. Concentrirtere Lösungen des salzsauren Hydrastinin bewirken bei längerer directer Einwirkung eine Lähmung der peripheren Nerven und der quergestreiften Muskulatur.

3. In kleinen und mittelgrossen Dosen steigert Hydrastinin die Leistungsfähigkeit des in den Williams'schen Apparat eingeschalteten Froschherzens, wobei der Puls anfangs beschleunigt, später verlangsamt wird. Diese Wirkung kommt zu Stande durch Reizung des Herzmuskels und der davon untrennbaren excitomotorischen Ganglien. Nach enorm hohen Dosen erfolgt eine Lähmung dieser Apparate.

4. Bei Warmblütern wird die Herzaction durch kleine und mittelgrosse Dosen von salzsaurem Hydrastinin nicht in bemerkenswerther Weise beeinflusst; grosse Dosen lähmen dagegen den Vagus.

5. Der Blutdruck steigt nach Injectionen kleiner und mittelgrosser Dosen von salzsaurem Hydrastinin in Folge einer Reizung des vaso-

motorischen Centrums in der Medulla oblongata. Sehr grosse Dosen setzen den Blutdruck herab.

6. Die peripheren Gefässe werden durch kleine Hydrastinindosen verengert, durch grössere aber erweitert. Die Gefässe der Nieren werden durch alle Dosen hochgradig erweitert. Diese Verengerung resp. Erweiterung der Gefässe ist abhängig von einer Reizung resp. Lähmung der in den Gefässwandungen gelegenen vasomotorischen Centra.

7. Durch grosse Dosen salzsauren Hydrastinins scheint eine Erhöhung der Darmperistaltik bewirkt zu werden.

8. Hydrastinin ist auch für Thiere kein Wehenmittel.

9. Die tödtliche Dosis für die Katze beträgt etwa 0,3 g pro Kilo bei subcutaner Application.

10. Hydrastinin tödtet durch Lähmung des Respirationscentrums.

11. Das Hydrastinin wird unverändert hauptsächlich durch den Harn ausgeschieden, zum Theil aber auch durch den Magendarmkanal, die Leber und den Speichel.

12. Bei trächtigen Thieren geht das Hydrastinin in den Kreislauf des Fötus über, aber nicht in das Fruchtwasser.

Es scheint mir passend, anhangsweise an dieser Stelle über die Wirkungen des Hydrohydrastinins zu sprechen. Wir haben S. 130 kennen gelernt, dass das Hydrastinin beim Kochen mit Kalilauge in Hydrohydrastinin und Oxyhydrastinin zerfällt. Es sei mir gestattet, die Umwandlungsformel noch einmal anzuführen:

$$\underset{\text{Hydrastinin}}{2C_{11}H_{11}NO_2} + H_2O = \underset{\text{Hydrohydrastinin}}{C_{11}H_{13}NO_2} + \underset{\text{Oxyhydrastinin.}}{C_{11}H_{11}NO_3}$$

Es muss uns bei dieser nahen chemischen Verwandtschaft von Hydrastinin und Hydrohydrastinin natürlich interessiren, zu erfahren, wie das letztere wirkt. Diese Frage beantwortete kürzlich W. Kramm (siehe im literarischen Nachweis Nr. 104a). Er prüfte das genannte Salz an Fischen und Warmblütern. Einem Referate von Husemann zufolge sah er bei diesen Thiergattungen klonische, zuweilen zum Tetanus sich steigernde Krämpfe auftreten, während das Herz nicht toxisch afficirt wurde. Bei Warmblütern erzeugte das Mittel anfangs schnell vorübergehende Pulsbeschleunigung und damit verbundene Blutdrucksteigerung, worauf von centraler Vagusreizung abhängige Pulsverlangsamung und starke Blutdruckerniedrigung bis weit unter die Norm folgt, an die sich erneutes vorübergehendes Steigen durch transitorische Erregung des Vaguscentrums schliesst. Die sub finem eintretende Blutdrucksenkung ist nur secundär und von Athemstörung abhängig; sie schwindet daher bei künstlicher Athmung. Schon vor Eintritt der Krämpfe wird die Respiration beschleunigt und dyspnoisch. Der Tod erfolgt durch Krämpfe der Athemmuskeln auf der Höhe des Anfalles oder ausserhalb eines solchen durch Lähmung des Athemcentrums. In beiden Fällen bringt künstliche Respiration die natürliche Athmung bald wieder in Gang.

Wie man sieht, existiren entschieden Beziehungen zwischen der Wirkung des Hydrastinin und des Hydrohydrastinin, aber Verschieden-

heiten machen sich ebenfalls geltend. Unter letzteren möchte ich namentlich hervorheben, dass Krämpfe beim Hydrohydrastinin eine grosse Rolle spielen, während sie beim Hydrastinin von untergeordneterer Bedeutung sind.

II. Eigene Untersuchungen über das Canadinum hydrochloricum und sulfuricum.

A. Chemisches.

1. Allgemeines.

Das chlorwasserstoffsaure Canadin stellt ein strohgelbes, krystallinisches und geruchloses Pulver dar, ohne charakteristischen Geschmack. Dasselbe ist in kaltem Wasser nur sehr schwer löslich (1 : 800—1000), leichter dagegen in heissem Wasser (1 : 100). Nach dem völligen Erkalten fallen einige Krystalle wieder aus, der Rest aber bleibt im Verhältniss von ca. 1 : 300 gelöst. Die Lösung reagirt neutral.

Das schwefelsaure Canadin, dessen krystallographische Bestimmung ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Mag. chem. St. J. Thugutt, Assistenten am hiesigen mineralogischen Institut, verdanke, stellt gelbgefärbte, doppeltbrechende, glänzende Krystalle dar, „die sich sowohl im convergenten Lichte, als auch im Stauroskop untersucht, als optisch zweiaxig erwiesen. Das Krystallsystem ist monoklin, indem in der Orthopinakoidebene gerade, in der Klinopinakoidebene dagegen schiefe Auslöschung parallel der $\infty \bar{P} \infty : \infty$ P-Kante auftritt. — Die Formencombination ist $\infty \bar{P} \infty$, P, m $\bar{P} \infty$, ∞ P und $\infty \bar{P} \infty$ mit vorwaltendem Orthopinakoid, nach welchem die Krystalle tafelförmig ausgebildet sind. Das Orthopinakoid bildet ebenfalls die Verwachsungsebene der einzelnen Individuen. In paralleler Stellung verwachsen, treten schliesslich die Krystalle zu unregelmässigen Aggregaten zusammen. Die Spaltbarkeit ist orthodiagonal vollkommen, ausserdem aber auch nach dem Hemidoma wahrnehmbar.

In Wasser, namentlich in warmem, ist das Canad. sulfur. leicht löslich, bis zu 20 %; die Lösung hat einen schwach bitter-salzigen Geschmack und reagirt sauer.

Aus den wässerigen Lösungen dieser Salze wird die Base schon durch Zusatz geringster Mengen von Alkalien sofort in Form grosser weisser Flocken und Klumpen gefällt, die durch vorsichtiges Zugiessen von Salzsäure oder Schwefelsäure bis zur schwach sauren Reaction wieder in Lösung gehen.

Aus wässerigen Lösungen, sowie aus normalem Harn, dem kleine Quantitäten des schwefelsauren Salzes zugesetzt waren, liess sich das Alkaloid nach zuvorigem Zusatz eines Alkali mit Aether, Chloroform, Benzin und Petroläther ausschütteln. Nach dem Verdunsten der Aus-

schüttelungsflüssigkeiten blieben weisse, büschelförmig angeordnete Krystallnadeln zurück, die sich in reinem Wasser als ganz unlöslich erwiesen, von schwefelsäurehaltigem Wasser dagegen leicht aufgenommen wurden.

2. Fällungsreactionen.

Die Alkaloidreactionen auf Canadin wurden ganz in derselben Weise angestellt, wie oben für Hydrastinin angegeben worden ist, und ergaben Folgendes:

1. Kaliumquecksilberjodid (Ferd. Mayer'sches Reagens) giebt in saurer und neutraler Lösung einen gelblichen, käsigen Niederschlag, der auch nach dem Stehen amorph bleibt.
Grenze der Verdünnung: 1 : 80 000.
Grenze der nachweisbaren Menge: 1/100 mg.

2. Phosphormolybdänsäure (de Vry-Sonnenschein'sches Reagens) giebt in saurer Lösung einen grünlichgelben, flockigen Niederschlag. Derselbe ist amorph.
Grenze der Verdünnung: 1 : 18 000.
Grenze der nachweisbaren Menge: 1/40 mg.

3. Pikrinsäure giebt in neutraler und schwach saurer Lösung einen gelben, krystallinischen Niederschlag.
Grenze der Verdünnung: 1 : 40 000.
Grenze der nachweisbaren Menge: 1/100 mg.

4. Gerbsäure in frischangefertigter concentrirter Lösung giebt in neutraler oder schwach saurer Lösung von salzsaurem Canadin einen schmutziggelblich gefärbten Niederschlag. Derselbe ist amorph.
Grenze der Verdünnung: 1 : 20 000.
Grenze der nachweisbaren Menge: 1/25 mg.
Das Reagens darf nur in sehr kleiner Menge angewandt werden, da sonst keine Reaction eintritt.

5. Kaliumwismuthjodid giebt in schwefelsaurer Lösung einen hellgrünlichgelben, flockigen Niederschlag, der auch beim Stehen amorph bleibt. Beim Schütteln kommt er schneller zustande, als in der Ruhe.
Grenze der Verdünnung: 1 : 2000.
Grenze der nachweisbaren Menge: 1/10 mg.

6. Goldchlorid giebt in saurer und neutraler Lösung einen voluminösen, käsigen, hellbraunen Niederschlag. Derselbe ist amorph.
Grenze der Verdünnung: 1 : 40 000.
Grenze der nachweisbaren Menge: 1/50 mg.

7. Platinchlorid giebt in saurer und neutraler Lösung einen hellgelben, käsigen Niederschlag. Derselbe bleibt auch nach dem Stehen amorph.
Grenze der Verdünnung: 1 : 2500 in saurer } Lösung.
1 : 4000 in neutraler }
Grenze der nachweisbaren Menge: 1/40 mg.

8. Brom-Bromkalium giebt in saurer und neutraler Lösung einen rothbraunen, käsigen Niederschlag. Derselbe ist amorph.
Grenze der Verdünnung: 1 : 30 000.
Grenze der nachweisbaren Menge: 1/40 mg.

9. Kaliumkadmiumjodid giebt in saurer und neutraler Lösung einen hellgelben, käsigen Niederschlag. Derselbe ist amorph.
Grenze der Verdünnung: 1 : 24 000.
Grenze der nachweisbaren Menge: 1/50 mg.

10. Quecksilberchlorid giebt in saurer und neutraler Lösung einen hellgrünlichgelben, flockigen Niederschlag. Derselbe ist amorph.
Grenze der Verdünnung: 1 : 1000.
Grenze der nachweisbaren Menge: 1/20 mg.

11. Rhodankalium giebt in saurer und neutraler Lösung einen hellgrünlichgelben, flockigen Niederschlag. Derselbe ist amorph.
Grenze der Verdünnung: 1 : 1000.
Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_{10}$ mg.

12. Luchini's Reagens[1]) giebt einen orangefarbenen Niederschlag.
Grenze der Verdünnung: 1 : 500.
Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_5$ mg.

13. Bromwasser giebt in saurer und neutraler Lösung einen Niederschlag, der aus kleinen, gelben, tröpfchenartigen Gebilden besteht.
Grenze der Verdünnung: 1 : 100 000.
Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_{125}$ mg.

14. Phosphorwolframsäure giebt in saurer Lösung einen käsigen, rahmfarbenen Niederschlag.
Grenze der Verdünnung: 1 : 10 000.
Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_{50}$ mg.

15. Kaliumbichromat giebt einen orangefarbenen, flockigen Niederschlag. Derselbe wird nach einiger Zeit krystallinisch.
Grenze der Verdünnung: 1 : 2000.
Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_{40}$ mg.

16. Bleizucker giebt in neutraler Lösung einen strohgelben, amorphen Niederschlag, der sich bei Zusatz von Salzsäure auflöst.
Grenze der Verdünnung: 1 : 1000.
Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_{20}$ mg.

17. Jod-Jodkalium giebt in saurer und neutraler Lösung einen braunen Niederschlag.
Grenze der Verdünnung: 1 : 20 000.
Grenze der nachweisbaren Menge: $^1/_{50}$ mg.

In nachstehender Tabelle stelle ich diese Alkaloidreactionen nach ihrer Schärfe geordnet übersichtlich zusammen.

Nr.	Reagentien	Aeusserster Grad der Verdünnung	Kleinste nachweisbare Menge	Art des Niederschlages
1	Bromwasser	1 : 100 000	$^1/_{125}$ mg	braunroth; amorph.
2	Kaliumquecksilberjodid	1 : 80 000	$^1/_{100}$ „	gelblich, käsig; amorph.
3	Pikrinsäure	1 : 40 000	$^1/_{100}$ „	gelb; krystallinisch.
4	Goldchlorid	1 : 40 000	$^1/_{50}$ „	hellbraun, käsig; amorph.
5	Brom-Bromkalium	1 : 30 000	$^1/_{40}$ „	rothbraun, „ „
6	Kaliumkadmiumjodid	1 : 24 000	$^1/_{50}$ „	hellgelb, „ „
7	Jod-Jodkalium	1 : 20 000	$^1/_{50}$ „	braun.
8	Conc. Gerbsäurelösung	1 : 20 000	$^1/_{25}$ „	schmutziggelb; amorph.
9	Phosphormolybdänsäure	1 : 18 000	$^1/_{40}$ „	grünlichgelb; amorph.
10	Phosphorwolframsäure	1 : 10 000	$^1/_{50}$ „	rahmfarben, käsig.
11	Platinchlorid:			
	in neutraler Lösung	1 : 4000	$^1/_{40}$ „	hellgelb, käsig; amorph.
	in saurer Lösung	1 : 2500		
12	Kaliumbichromat	1 : 2000	$^1/_{40}$ „	orange, flockig, krystallinisch.
13	Kaliumwismuthjodid	1 : 2000	$^1/_{10}$ „	grüngelb, flockig; amorph.
14	Quecksilberchlorid	1 : 1000	$^1/_{20}$ „	hellgrüngelb, flockig; amorph.
15	Bleizucker	1 : 1000	$^1/_{20}$ „	strohgelb; amorph.
16	Rhodankalium	1 : 1000	$^1/_{10}$ „	grüngelb, flockig; amorph.
17	Luchini's Reagens	1 : 500	$^1/_5$ „	orangefarben.

[1]) A. Luchini, L'Orosi Anno VIII Nr. 4 p. 110 (Ref.: Jahresber. über die Fortschr. der Pharmacie etc. **20.** 342), empfiehlt als Reagens auf eine Reihe von

Vor Schluss dieses Abschnittes will ich nicht unterlassen, einer eigenthümlichen Erscheinung Erwähnung zu thun, die eintritt, sobald einige Cubikcentimeter einer concentrirten Lösung schwefelsauren Canadins zu einer physiologischen Kochsalzlösung hinzugethan werden. Im Moment der Vereinigung dieser beiden Flüssigkeiten nämlich bildet sich eine feste Gallerte, die nach längerem Stehen, oder schneller durch Schütteln, sich wieder verflüssigt und ein gelbes, krystallinisches Pulver ausfallen lässt, welches alle oben beschriebenen Eigenschaften des salzsauren Canadins zeigt. Es muss somit unter Bildung von salzsaurem Canadin das Kochsalz zersetzt worden sein und sich schwefelsaures Natron, sowie eventuell freie Schwefelsäure in der Lösung befinden, da diese jetzt stark sauer reagirt.

3. Farbenreactionen.

1. Wenzel's Reagens färbt die klare wässerige Lösung des salzsauren Salzes weingelb. Beim Stehen treten keine Veränderungen ein.

Grenze der Verdünnung: 1 : 100 000.

Grenze der kleinsten, in 1 ccm Wasser gelösten nachweisbaren Menge: 1/100 mg. Sehr charakteristisch!

2. Eisenchlorid in verdünnter Lösung mit Zusatz von Spuren Ferricyankaliums, so dass die Flüssigkeit hellbraun erscheint, wird durch eine Lösung von Canadin. hydrochlor. oder sulfuric. schön grün gefärbt. Durch diese Reaction kann noch 1/100 mg Canadin deutlich nachgewiesen werden.

3. Selenschwefelsäure löst das Canadinsalz in der Wärme rosa. Beim Erkalten verschwindet die Färbung wieder.

4. Vanadinschwefelsäure löst grün; beim Erwärmen tritt ein graubrauner Farbenton auf, der bei weiterem Erhitzen nach einiger Zeit in Violett übergeht.

5. Rauchende Salpetersäure löst das trockene Salz unter Aufbrausen mahagonibraun; beim Verdunsten der Salpetersäure in der Wärme tritt eine Rothfärbung ein, die durch Betupfen mit alkoholischer Kalilauge in Indigoblau übergeführt wird.

B. Pharmakologisches.

1. Wirkung auf rothe Blutkörperchen und auf Blutlösungen.

Versuch I. 1 ccm frischen defibrinirten Rinderblutes wird mit 99 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Von dieser Blutflüssigkeit werden 2 Portionen in gleichbeschaffenen Glascylindern untergebracht. Jeder Cylinder enthält 30 ccm Flüssigkeit. In Portion A werden nun 20 ccm einer 1/2 %igen Lösung von Canadin. hydrochl. in physiologischer Kochsalzlösung (= 0,1 g) hinzugefügt, während Portion B zur Controlle mit dem gleichen Volumen einer physiologischen Kochsalzlösung versetzt wird. Beide Portionen bleiben über Nacht (16 Stunden) verdeckt stehen. Nach Ablauf dieser Zeit sind in der Controllflüssigkeit (Port. B) die rothen Blutkörperchen zu Boden gesunken und zeigen mikroskopisch normale Verhältnisse, während die darüberstehende Flüssigkeit wasserklar erscheint. In der vergifteten Portion dagegen sind die Blutkörperchen zum grössten Theil aufgelöst und am Boden des Gefässes befindet sich ein gelblich gefärbter Niederschlag, der neben zahlreichen, meist strahlig angeordneten nadelförmigen Krystallen auch solche von einer wetzsteinähnlichen Form zeigt und im

---

Alkaloiden eine bei Siedetemperatur bereitete Lösung von Kaliumbichromat in concentrirter Schwefelsäure. Dieselbe soll im Verein mit dem Wenzel'schen Reagens (Kaliumpermanganat in 200 Theilen Schwefelsäure) ausreichend sein, die sogen. allgemeinen Alkaloidreactionen entbehrlich zu machen.

Uebrigen aus Blutschatten und wenigen unveränderten Blutkörperchen besteht. Die darüberstehende Flüssigkeit weist einen bräunlich-rothen Farbenton auf und lässt, spectroskopisch untersucht, die Absorptionsstreifen des Methämoglobins erkennen. Der Versuch wird, um Beobachtungsfehler auszuschliessen, mit dem gleichen Resultat wiederholt.

Bei 3 ähnlichen Experimenten, in welchen geringere Mengen des Giftes in Anwendung kamen, traten die genannten Erscheinungen weniger intensiv auf, bis sich bei Zusatz von 8 mg des salzsauren Canadins in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu 20 ccm der Blutmischung keine Beeinflussung der Blutkörperchen mehr nachweisen liess.

Versuch 2. Es wird 1 ccm frischen Rinderblutes in 99 ccm Aq. destill. gelöst; von dieser Lösung werden 2 Portionen, A und B, in gleich beschaffenen Glascylindern untergebracht. Jeder Cylinder enthält 30 ccm der Blutlösung.

Zur Portion A werden 10 ccm einer 1%igen Lösung von Canadin. hydrochlor. (= 0,1 g) hinzugefügt, zur Portion B 10 ccm. Aq. destill. Beim Hinzufügen der Canadinlösung zur Portion A wird eine Trübung der Flüssigkeit wahrgenommen. Beide Portionen bleiben 24 Stunden verdeckt stehen.

Nach Ablauf dieser Zeit zeigt die Blutlösung B den normalen rothen Farbenton, am Boden des Cylinders hat sich ein spärlicher flockiger Niederschlag (Globulin) gebildet und weist das spectroskopische Bild die gewöhnlichen Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins auf. In der Portion A finden sich neben dem aus Globulin bestehenden Niederschlage ähnliche Krystalle, wie im vorigen Versuch; die Flüssigkeit ist bräunlich verfärbt und lässt bei spectroskopischer Untersuchung die Absorptionsstreifen für Methämoglobin erkennen. Die Reaction der Flüssigkeit ist neutral.

Bei Wiederholung des Experiments nach Verlauf einiger Tage kam eine 4%ige Blutlösung in Anwendung. Das Resultat war dasselbe, nur erschien das Methämoglobinspectrum noch viel deutlicher, als beim vorherigen Versuch. Die Reaction der Blutlösung nach Einwirkung des Giftes war auch hier noch neutral. Bis zur sauren Reaction des Blutes kam es in meinen Versuchen nicht. Dass beim Uebergang von Hämoglobin in Methämoglobin leicht Säuerung auftritt, ist mir natürlich bekannt.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich zunächst die Thatsache, dass das Canadinum hydrochloricum beim Contact mit normalem Blut extra corpus sich zersetzt, wobei durch Wechselzersetzung die Base frei wird. Gleichzeitig findet bei genügender Quantität des Giftes eine Auflösung der rothen Blutkörperchen und eine Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin statt.

Auf eine durch Canadin im Thierkörper hervorgerufene Veränderung des Blutes komme ich weiter unten noch zurück.

2. Wirkung auf niedere Organismen.

Die Eigenschaft des Canadins, die rothen Blutkörperchen zur Auflösung zu bringen, liess die Vermuthung zu, dass dasselbe auch anderes lebendes Protoplasma und Thiere von niederer Organisation deletär beeinflussen würde. Diese Annahme wurde durch folgende Beobachtungen gestützt:

Amöben aus einem Heuinfus wurden sofort bewegungslos und schrumpften zusammen, wenn zum hängenden Tropfen, in dem sie suspendirt waren, eine Spur einer 5%igen Lösung von Canadin. sulf. hinzugefügt wurde.

Hundeläuse, die gelegentlich eines Blutdruckversuches zur Beobachtung gelangten, starben sofort, wenn sie mit der in Anwen-

dung gelangten 5 %igen Lösung von salzsaurem Canadin in Berührung kamen.

Bandwürmer (Taenia cucumerina) und Spulwürmer (Ascaris mystax) aus dem Darm einer Katze gingen in einer 1 %igen Lösung des salzsauren Canadins, jene schon in 3, diese in ca. 24 Stunden im Wärmeschrank zu Grunde, während gleichzeitig aufgestellte Controllwürmer in einer physiologischen Kochsalzlösung mit Zusatz von ein paar Tropfen einer gesättigten Lösung kohlensauren Natrons unter sonst gleichen Verhältnissen noch nach 48 Stunden lebend angetroffen wurden.

3. Wirkung auf quergestreifte Muskulatur.

Versuch 3. Die beiden Mm. gastrocnemii eines durch Decapitiren frisch getödteten Frosches werden an ihrer Ursprungs- und Insertionsstelle abgelöst und je in einem Schälchen (A und B) mit 60 ccm physiologischer Kochsalzlösung untergebracht. Bei Reizung mittelst des faradischen Stromes eines Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparates erweist es sich, dass bei einem Rollenabstand von 160 mm gerade noch wahrnehmbare Zuckungen an beiden Muskeln hervorgerufen werden können. Nun werden zu Schale B 6 ccm einer 1 %igen Lösung von Canadin. hydrochlor. hinzugesetzt, während Schale A zur Controlle unvergiftet bleibt. Von Zeit zu Zeit wird die Erregbarkeit beider Muskeln geprüft.

Datum	Zeit	A. Controllschälchen	B. Giftschälchen
17. XI.	11 h. 20 m.	Zuckungen bei 160 mm R. A.	Zuckungen bei 160 mm R. A.
	2 h. 40 m.	„ „ 160 „ „ „	„ „ 150 „ „ „
	6 h. 40 m.	„ „ 160 „ „ „	„ „ 140 „ „ „
18. XI.	12 h. 20 m.	„ „ 120 „ „ „	„ „ 100 „ „ „
		Bei 0 mm R. A. sehr lebhafte Zuckungen.	Bei 0 mm R. A. lebhafte Zuckgn., aber schwächer als bei A.
19. XI.	12 h. 20 m.	Zuckungen bei 40 mm R. A. noch vorhanden.	Bei 0 mm R. A. noch schwache Zuckungen.

Wie sich schon aus diesem einen Versuche ergiebt, wird die elektrische Erregbarkeit des Muskels durch Canadin nicht oder wenigstens nur in sehr geringem Grade beeinflusst; es wurde daher, nachdem ein paar ähnliche Experimente dasselbe Resultat geliefert hatten, von weiteren derartigen Versuchen Abstand genommen.

4. Wirkung auf das am Williams'schen Apparat befindliche Froschherz.

Der Apparat ist in nachstehenden Versuchen mit einer Durchströmungsflüssigkeit gespeist, die aus einer Mischung von frischem Rinder- oder Kaninchenblut (Versuch 5) mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältniss von 4 : 6 besteht.

In den Tabellen bedeutet T die Zeit, P die Anzahl der in einer Minute erfolgenden Herzcontractionen und Q die Menge des in einer Minute durch den Apparat gepumpten Blutgemisches in Cubikcentimetern ausgedrückt.

Versuch 4. Herz einer mittelgrossen Rana fusca. Dauer des Versuches 3 Stunden 25 Minuten.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 50 m.	42	6,0	Im Apparat 50 ccm Blutmischung (Rinderblut).
52 m.	47	6,0	
55 m.	50	5,5	
5 h. 3 m.	47	5,5	
5 m.	47	5,5	
7 m.	47	5,5	
8 m.	47	5,5	Zusatz von 1/2 ccm einer 1 %igen Lösung von Canadin. hydrochlor. zur Blutmischung = 5 mg. Conc. = 1 : 10 000.
10 m.	44	5,0	
12 m.	40	4,5	Systole kürzer, diastol. Füllung stärker.
14 m.	42	4,0	
15 m.	38	5,0	
17 m.	36	5,0	
20 m.	34	5,0	Systole wird kräftiger.
22 m.	32	5,5	
23 m.	31	5,5	
25 m.	31	6,0	Systole sehr energisch, Diastole sehr ergiebig und länger andauernd.
26 m.	31	6,0	
27 m.	31	6,0	
28 m.	31	6,0	
30 m.	31	6,0	
32 m.	31	6,0	
34 m.	30	6,0	
35 m.	31	6,0	
37 m.	31	6,0	
40 m.	31	6,0	
45 m.	32	5,5	Verhalten wie vorhin.
48 m.	30	6,0	
50 m.	30	6,0	
52 m.	30	6,0	
54 m.	30	6,0	
55 m.	30	6,0	
57 m.	30	5,5	
58 m.	30	5,5	
6 h. — m.	30	5,5	
2 m.	31	5,0	
3 m.	32	5,0	
5 m.	31	5,5	Systole und Diastole sind circa von gleich langer Dauer. Die Systole ist kräftig, die Diastole sehr ergiebig.
7 m.	30	5,0	
8 m.	30	5,0	
10 m.	31	5,0	
12 m.	30	5,0	
13 m.	30	5,0	
15 m.	30	5,0	
16 m.	30	5,0	
17 m.	30	5,0	
20 m.	30	5,0	
22 m.	30	5,0	
23 m.	30	5,0	Status idem.
24 m.	30	5,0	
25 m.	30	5,0	
28 m.	30	5,5	
30 m.	31	5,5	
32 m.	31	5,5	
33 m.	31	5,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
6 h. 35 m.	31	5,5	
40 m.	31	5,5	
45 m.	31	5,5	
7 h. — m.	31	5,0	
10 m.	31	5,0	
15 m.	31	5,0	Status idem.
20 m.	31	5,0	
25 m.	33	5,0	
30 m.	33	5,5	
35 m.	33	5,5	
40 m.	33	5,5	
45 m.	33	5,5	
50 m.	33	5,5	
8 h. — m.	33	5,5	Status idem.
15 m.	33	5,5	Der Versuch wird abgebrochen.

Was zeigt dieser Versuch? Nachdem das Herz zur Ruhe gekommen war und regelmässig pro Minute bei 47 Pulsen 5,5 ccm Blut durch den Apparat pumpte, wird eine einmalige Dosis von 5 mg Canadin. hydrochlor. in 1 %iger Lösung der Durchströmungsflüssigkeit hinzugesetzt, die das Gift mithin in einer Verdünnung von 1 : 10 000 mit sich führt. Sofort lässt sich eine Wirkung constatiren. Die Zahl der Herzcontractionen nimmt durch 8 Minuten hindurch stetig ab, bis eine Constanz von 31 Pulsen, also 16 weniger als ursprünglich, erreicht und 3 Stunden lang beibehalten wird. Gleichzeitig mit dem plötzlichen Abfall der Pulsfrequenz sinkt auch die Capacität des Herzens, um sich jedoch gleich darauf wieder bis zur ursprünglichen Höhe zu erheben und diese zeitweilig sogar um ein Geringes zu überschreiten. Es resultirt also nach einer kleinen Dosis Canadin. hydrochlor. eine bedeutende Verlangsamung des Pulses bei gleichbleibender Arbeitsleistung des Herzens, also eine Steigerung des Pulsvolumens, wobei die Diastole sehr ergiebig und verlängert erscheint, aber auch die systolischen Contractionen kräftig erfolgen, so dass während jeder Systole das Herz fast vollständig entleert wird.

Versuch 5. Herz einer mittelgrossen Rana fusca. Dauer des Versuches 2 Stunden 28 Minuten.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
6 h. — m.	52	2,5	Im Apparat 50 ccm der normalen Blutmischung (Kaninchenblut).
2 m.	52	2,5	
3 m.	60	2,5	
5 m.	60	3,0	
7 m.	60	3,0	
12 m.	60	3,0	Zusatz von 1 ccm einer 1 %igen Lösung von Canadin. hydrochlor. = 10 mg. Conc. = 1 : 5000.
13 m.	28	2,5	Diastole lang andauernd, Systole kräftig.
15 m.	23	2,0	
17 m.	20	1,5	
20 m.	17	1,5	
21 m.	17	1,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
6 h. 22 m.	17	1,5	Diastole lang andauernd, Systole kräftig.
23 m.	15	1,0	
25 m.	17	1,0	
27 m.	17	1,0	
29 m.	16	1,0	
30 m.	15	1,0	
32 m.	17	2,0	Diastole lang, Systole sehr kräftig.
35 m.	18	3,0	
36 m.	18	4,0	
37 m.	19	4,0	
38 m.	17	4,0	
40 m.	12	3,0	Systole kräftig.
42 m.	13	3,0	
44 m.	14	4,0	
45 m.	12	3,0	
47 m.	12	1,5	
48 m.	12	3,0	
7 h. — m.	17	3,0	
5 m.	20	3,0	
7 m.	18	2,5	
9 m.	19	2,5	
11 m.	19	2,5	
13 m.	21	2,5	
14 m.	19	2,0	
15 m.	19	2,0	
16 m.	19	2,0	
18 m.	19	2,0	
20 m.	19	2,0	
21 m.	19	2,0	
22 m.	18	1,5	Systole wird bedeutend schwächer.
24 m.	18	1,5	
26 m.	22	1,5	
28 m.	25	1,5	
29 m.	25	1,5	
30 m.	25	1,5	
31 m.	26	1,5	
33 m.	25	1,0	
35 m.	24	1,0	
38 m.	25	1,0	
40 m.	26	1,0	
42 m.	25	1,0	
45 m.	25	1,0	
48 m.	25	1,0	
50 m.	26	1,0	
52 m.	26	1,5	
54 m.	25	1,0	
56 m.	24	1,0	
58 m.	24	1,0	
8 h. — m.	25	1,0	
5 m.	24	1,0	
10 m.	24	1,0	
12 m.	22	0,8	Systole sehr schwach.
14 m.	22	0,5	
16 m.	22	0,5	
18 m.	22	0,2	
20 m.	20	0,2	
22 m.	18	0,2	
24 m.	14	0,2	
26 m.	18	0,2	
28 m.	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.

In diesem Versuche wurde die Dosis des Giftes höher gegriffen, indem ein einmaliger Zusatz von 10 mg Canadin. hydrochlor. in 1 %iger Lösung zur Anwendung kam. Wie im vorigen Experiment, so erfolgt auch hier sofort eine Verlangsamung der Herzaction, wobei die Arbeitsleistung anfangs sinkt, um sich späterhin aber sogar über das ursprüngliche Niveau zu erheben und längere Zeit auf dieser Höhe zu verharren. Die Diastole ist auch hier ausgiebig und länger andauernd als normal, aber auch die Systole erscheint kräftig, so dass bei jeder Contraction fast sämmtliches Blut aus dem gefüllten Herzen entleert wird. Bei dauernder Einwirkung des Giftes steigt nun die Pulsfrequenz allmählig wieder an, wobei die Arbeitsleistung successive abnimmt, die systolischen Excursionen schwächer und schwächer werden und das Herz schliesslich in Diastole zum Stillstand gelangt, nachdem kurz vorher wieder eine Verminderung der Pulse eingetreten ist.

Versuch 6, bei welchem ceteris paribus im Ganzen 30 mg des salzsauren Canadins verbraucht wurden, zeigt im Allgemeinen dasselbe Bild. Herz einer Rana fusca.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 40 m.	34	1,5	Im Apparat 50 ccm der normalen Blutmischung.
42 m.	33	1,5	
43 m.	32	1,5	
44 m.	33	1,5	
45 m.	32	1,5	
46 m.	32	1,5	
47 m.	33	1,5	
50 m.	32	1,5	
51 m.	31	1,5	
53 m.	30	1,5	
55 m.	30	1,5	
57 m.	30	1,5	
59 m.	30	1,5	
5 h. — m.	30	1,5	
1 m.	30	1,5	
3 m.	30	1,5	
5 m.	30	1,5	
12 m.	30	1,5	Zusatz von 10 mg Canadin in 1 %iger Lösung. Conc. = 1 : 5000.
15 m.	24	2,0	
17 m.	21	2,0	
18 m.	20	2,0	
20 m.	21	2,0	
22 m.	19	2,0	
25 m.	18	2,5	
27 m.	12	1,5	
34 m.	14	2,0	
35 m.	13	2,0	
37 m.	15	1,5	
40 m.	16	1,5	
42 m.	17	0,5	
44 m.	18	0,5	
47 m.	17	0,5	
48 m.	16	0,5	
50 m.	17	0,5	
52 m.	15	0,2	
54 m.	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.

Das Ergebniss dieser Versuche, nochmals kurz recapitulirt, ist folgendes: Das Canadin bewirkt am isolirten Froschherzen in kleinen Dosen eine Verlangsamung der Herzaction, wobei die Arbeitsleistung des Herzens eher vermehrt als vermindert erscheint. Mittelgrosse und grosse Dosen rufen anfangs dieselben Erscheinungen hervor; darauf aber macht sich unter Zunahme der Pulsfrequenz eine verminderte Arbeitsleistung geltend; die bisher kräftigen systolischen Excursionen nehmen an Intensität ab, und schliesslich erfolgt Stillstand des Herzens in schlaffer Diastole.

Es erübrigte nunmehr festzustellen, ob diese Erscheinungen als Folge einer durch das Canadin bewirkten Reizung der im Herzen befindlichen Hemmungsapparate (letzte Enden des Vagus) anzusprechen sei, oder als Folge einer lähmenden Einwirkung auf Muskulatur und excitomotorische Centra gedeutet werden müsse. Zu diesem Zweck wurde der folgende Versuch angestellt.

Versuch 7. Herz einer mittelgrossen, überwinterten Rana fusca. Dauer des Versuches 35 Minuten.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
8 h. 50 m.	40	2,5	Im Apparat 50 ccm des normalen Blutgemisches.
52 m.	40	2,5	
53 m.	40	2,5	
55 m.	40	2,0	
56 m.	40	2,0	Zusatz von 10 mg Canadin. sulf. in 1 %iger Lösung.
57 m.	37	2,5	
9 h. — m.	30	3,0	
1 m.	30	3,5	
2 m.	14	3,0	
3 m.	15	2,5	
5 m.	15	2,0	Zusatz von 0,30 mg Atropin. sulf.
6 m.	16	2,0	
7 m.	16	2,0	
8 m.	15	2,0	Zusatz von 0,70 mg Atropin sulf.
12 m.	15	1,0	
14 m.	15	2,0	
15 m.	14	2,0	
17 m.	12	1,5	
19 m.	12	1,5	
20 m.	13	2,0	
22 m.	12	1,0	
24 m.	7	0,5	
25 m.	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.

Dieser Versuch beweist, dass die durch Canadin bedingte Verlangsamung der Herzaction nicht auf einer Reizung der letzten Enden des Vagus beruhen kann, da sonst durch Atropin, welches bekanntlich diese Hemmungsapparate lähmt, eine Beschleunigung des Pulses bewirkt werden müsste. Mithin kann es sich nur um eine Lähmung der Muskulatur und der davon schwer trennbaren excito-

motorischen Ganglien des Herzens handeln und muss in Folge dessen das Canadin als ein Herzgift bezeichnet werden.

5. Allgemeinwirkung auf Frösche.

Um die bei Kaltblütern nach subcutaner Injection von salzsaurem Canadin auftretenden Allgemeinerscheinungen zu beobachten, wurde eine Reihe von Versuchen an Fröschen (Rana fusca) angestellt. Zuerst wurde mit kleinen Gaben begonnen, dann allmählig mit der Dosis gesteigert und auf diese Weise festgestellt, nach welcher Menge des Giftes bei einem kräftigen Sommerfrosch der Tod eintritt. Aus der Reihe meiner Versuchsprotokolle seien im Nachstehenden folgende angeführt.

Versuch 8. Einem grossen Frosch wird eine Pravaz'sche Spritze einer $^1/_3$ %igen Lösung von Canadin. hydrochlor. = 3,3 mg in den Lymphsack des Rückens injicirt. Es erfolgt gar keine Reaction.

Versuch 9. Ein mittelgrosser Frosch erhält zwei Spritzen einer $^1/_2$ %igen Lösung von salzsaurem Canadin = 10 mg subcutan. Nach 5 Minuten wird das Thier unruhig und macht mehrere lebhafte Sprünge. Die Respiration ist etwas beschleunigt. Diese Symptome dauern etwa 15 Minuten an, worauf das Thier ermattet erscheint, auf den Tisch gestellt jedoch sofort Fluchtversuche macht.

Nach 3 Stunden ist das Thier wieder völlig normal. Der aus der Blase gepresste Harn giebt mit Mayer'schem Reagens keine Reaction.

Versuch 10. Mittelgrosser Frosch.

15. IX. 2 h. 35 m. Injection von $1^1/_2$ Pravaz'schen Spritzen einer 1 %igen Lösung von Canadin. hydrochlor. = 15 mg in den Lymphsack des Rückens. Unmittelbar nach der Injection 3 Minuten anhaltende, sehr lebhafte Unruhe, darauf plötzliche Ermattung.

40 m. Der Frosch liegt regungslos da, Respirationsbewegungen schwach und aussetzend. Reaction auf tactile Reize schwach. Säurereflexe erhalten.

5 h. 5 m. Der Frosch erbricht röthlich-schleimige Massen, die vorderen Extremitäten erscheinen paretisch.

16. IX. 10 h. 15 m. Der Frosch weist keine anormalen Erscheinungen mehr auf.

Versuch 11.

25. IX. 5 h. 45 m. Grosser kräftiger Frosch erhält 10 mg Canadin. hydrochlor. in 1 %iger Lösung subcutan.

55 m. Lebhafte Unruhe, Respiration beschleunigt.

6 h. 40 m. Frosch scheint ermattet; es treten mehrmals Würgbewegungen auf.

26. IX. 10 h. — m. Frosch scheint noch etwas ermattet. Injection von 20 mg Canadin. hydrochlor. in den Rückenlymphsack. Gleich darauf heftige Würgbewegungen.

11 h. 15 m. Es besteht Parese aller vier Extremitäten, Reflexe herabgesetzt. Respiration kaum wahrnehmbar, bisweilen ganz aussetzend.

12 h. 15 m. Status idem.

5 h. 30 m. Status idem.

27. IX. Die Respiration ist wieder normal.

Die Parese besteht fort. Reflexe normal.

28. IX. Restitution.

Versuch 12. Kaum mittelgrosser Frosch (30 g Gew.) erhält um

10 h. 45 m. 30 mg Canadin. hydrochlor. zum Theil gelöst, zum Theil als Emulsion in den Rückenlymphsack injicirt. Sofort darauf grosse Unruhe.

10 h. 50 m. Frosch scheint ermattet und sitzt ohne einen Fluchtversuch zu machen still da.
56 m. Wiederholte heftige Würgbewegungen, sonst status idem.
11 h. — m. Mehrere starke Würgbewegungen. Die Respiration stockt. Auf den Rücken gelegt bleibt das Thier ruhig liegen; nach mehrfachen mechanischen Reizen dreht es sich mühsam um und macht einen schwachen Fluchtversuch.
10 m. Es besteht deutliche Parese aller 4 Extremitäten. Die Reflexe sind erhalten.
15 m. Status idem.
20 m. Es ist völlige Paralyse eingetreten. Die elektrische Längsleitung ist erhalten, die Querleitung dagegen aufgehoben.
50 m. Vollständige Paralyse. Respiration sistirt. Auch die elektrische Längsleitung ist aufgehoben. Die Herzaction ist sehr schwach.
2 h. 20 m. Status idem.
3 h. 10 m. Exitus.

Auf Grund dieser und ähnlicher Versuche bin ich zum Schluss gelangt, dass das Canadin beim Frosch in Dosen bis zu 100 mg pro Kilo keine Allgemeinerscheinungen hervorzurufen vermag. Grössere Gaben, 300—750 mg pro Kilo, dagegen bewirken anfangs ein schnell vorübergehendes Reizstadium, in welchem lebhafte Bewegungen ausgeführt werden und die Respiration beschleunigt wird. Hieran schliesst sich ein Stadium der Depression, gefolgt von paralytischen Erscheinungen. Gleichzeitig besteht Brechneigung. Die Respiration ist oberflächlich, verlangsamt und sistirt zeitweilig ganz. Die Reflexe sind anfangs erhalten, später herabgesetzt. In späteren Stadien der Vergiftung sind auch die elektrische Quer- und Längsleitung herabgesetzt, um kurz vor dem Exitus ganz zu erlöschen. Die Respiration sistirt vollständig, während das Herz noch einige Zeit lang schwach weiter schlägt und schliesslich erfolgt der Tod unter dem Bilde einer allgemeinen Paralyse. Die tödtliche Dosis beträgt etwa 1000 mg pro Kilo Frosch.

6. Allgemeinerscheinungen bei Warmblütern.

Die Wirkungsweise des Canadins auf Warmblüter nach intravenöser und subcutaner Application, sowie nach Einführung des Mittels per Schlundsonde in den Magen wurde an 8 Katzen, 2 Hunden und 1 Kaninchen studirt. Gleichzeitig wurden, um die Art und Weise der Ausscheidung des Giftes aus dem Organismus zu bestimmen, bei fast allen Versuchsthieren Untersuchungen des Harnes, des Magen- und Darminhaltes, sowie der Darmschleimhaut angestellt. Auf die hierbei gewonnenen Ergebnisse komme ich weiter unten in einem besonderen Abschnitt nochmals zu sprechen. In Anwendung gelangte in etwa der Hälfte der Versuche das salzsaure, in der anderen das schwefelsaure Canadin.

a) Versuche mit intravenöser Injection.

Versuch 13. Junge, 11 kg schwere Hündin.
16. IX. 1 h. 40 m. Injection von 20 ccm einer auf Bluttemperatur erwärmten 1 %igen Lösung von Canadin. hydrochlor. = 0,01 g pro Kilo in die Vena metatarsea des linken Hinterfusses. Unmittelbar nach der Injection wird Harn entleert. Das Thier sitzt nach dem Losbinden mit gesenktem Kopf zitternd da.

16. IX. 2 h. 5 m. Das Thier zeigt keinerlei abnorme Erscheinungen.
4 h. — m. Gereichtes Futter wird mit Appetit gefressen, das Thier ist völlig normal und bleibt es.

Versuch 14. Dieselbe Hündin erhält am
18. IX. 5 h. — m. 0,25 g Canadin. hydrochlor. in ½ %iger Lösung = 0,023 g pro Kilo in die Vena metatarsea des rechten Hinterfusses. Puls vor der Injection 100.
15 m. Das Thier erscheint sehr matt und legt sich schlafen. Puls 106.
30 m. Puls 96. Hündin schläft.
45 m. Puls 86. Status idem.
6 h. — m. Puls 88. Status idem.
7 h. — m. Puls 96. Das Thier ist erwacht und scheint ganz munter.
19. IX. 10 h. — m. Das Thier ist völlig normal. Der über Nacht gelassene Harn, sowie der reichlich entleerte Koth werden auf Anwesenheit von Canadin untersucht (siehe weiter unten).

Versuch 15. Dieselbe Hündin (Puls 120) erhält am
21. IX. 12 h. — m. 0,5 g Canadin. hydrochlor. in 1 %iger Lösung = 0,045 g pro Kilo bei Bluttemperatur in die Vena jugular. sin. Während der langsam ausgeführten Injection ist das Thier sehr unruhig.
15 m. Hündin ist ganz apathisch und lässt willenlos alles mit sich geschehen. Puls 180. Respiration 30.
12 h. 40 m. Status idem. Puls 124, Respiration 26.
1 h. — m. Status idem. Puls 120, Respiration 24.
3 h. — m. Hündin noch etwas schläfrig, äussert aber schon Theilnahme für ihre Umgebung. Puls 120, Respiration 24.
6 h. — m. Hündin erscheint ganz munter. Puls 120, Respiration 24.
22. IX. 12 h. — m. Hündin völlig gesund, frisst mit Appetit und ist ganz munter. Puls 120, Respiration 24.

Der vom 21. IX. bis 24. IX. gelassene Harn wird regelmässig auf Canadinanwesenheit untersucht, ebenso der vom 22. IX. bis 27. IX. entleerte Koth.

Versuch 16. Dieselbe Hündin (Puls 112, Respiration 24) erhält am
28. X. 5 h. — m. 0,60 g Canadin. hydrochlor. = 0,054 g pro Kilo in 1 %iger Lösung bei Körpertemperatur in die Vena jugular. dextr. langsam injicirt. Ursprünglich waren, da 0,50 (cf. Vers. 14) ohne schwere Vergiftungssymptome hervorzurufen vertragen wurden, 1,0 g des Mittels zur Injection bestimmt worden, doch wird hiervon abgestanden, da schon bei 0,60 g um
20 m. Krämpfe auftreten. Das Thier wird abgeschnallt. Hochgradige Dyspnöe, Respiration ca. 200 in der Minute, die Pupillen sind weit.
23 m. Status idem. Keine Krämpfe mehr.
30 m. Parese aller 4 Extremitäten. Puls 180, Respiration 160.
45 m. Hündin liegt regungslos und völlig schlaff da. Hin und wieder treten leichte convulsivische Zuckungen der Extremitäten auf. Reflexe erhalten. Puls 160, Respiration 100.
50 m. Puls 160, Respiration sistirt plötzlich.
53 m. Völlige Paralyse. Puls 80 ganz unregelmässig, Respiration 0. Es wird künstliche Respiration eingeleitet.
6 h. — m. Puls 120. Status idem.
15 m. Puls 100, Respiration 18 in der Minute, sonst status idem.
20 m. Status idem, Puls 100 (unregelmässig), Respiration 20.
25 m. Status idem, Puls 100 (unregelmässig), Respiration 18.
35 m. Hündin erhebt den Kopf etwas, die Extremitäten sind nicht mehr ganz schlaff. Es tritt Singultus auf. Mehrere tiefe Respirationen. Puls 118, Respiration 20. Gefässe der Conjunctiva bulbi injicirt; Pupillen zeigen keine auffallende Veränderung.
45 m. Hochgradige Parese der Extremitäten. Dargereichte Milch wird geleckt, aber anscheinend ohne grossen Appetit. Puls 174, Respiration 20.

28. X. 7 h. — m. Es besteht noch deutliche Parese aller vier Extremitäten.
29. X. 12 h. — m. Hündin ist ganz munter, die Motilitätsstörungen sind geschwunden.
6 h. — m. Es wird reichlich Harn gelassen. Derselbe wird auf Canadinanwesenheit untersucht. Koth ist nicht entleert worden.

Versuch 17. Mittelgrosser Hund. 6500 g Gewicht. Puls 120, Respiration 20.
12 h. — m. Injection von 10 ccm einer 5 %igen Lösung von Canadin. sulfur. = 0,077 g pro Kilo in refracta dosi in die Vena jugular. sin. Beendigung der Injectionen um
20 m. Nach jeder Injection ist das Thier sehr unruhig und schreit. Nach der 6. Spritze stellt sich Salivation ein und wird ziemlich reichlich flüssiger Koth entleert. Nach der 8. Spritze allgemeiner Tremor, das Thier ist sehr unruhig und entleert Harn. Pupillen normal. Puls 120, Respiration beschleunigt.
40 m. Puls 120. Dyspnöe. Ataktischer Gang, die vorderen Extremitäten werden beim Gehen gekreuzt, die hinteren paretisch. Das Thier geht immer im Kreise herum.
50 m. Hund sitzt ruhig da, lässt den Kopf hängen und beharrt eine Zeit lang in jener Lage, in die er gebracht wird, darauf aber sucht er sich aus derselben zu befreien.
3 h. 45 m. Restitution. Hund erscheint ganz munter, nur sind die Extremitäten noch etwas paretisch. Puls und Respiration normal, ebenso die Pupillen. Behufs einer Blutuntersuchung wird das Thier um
4 h. — m. theilweise entblutet und darauf durch Chloroform getödtet.

Versuch 18. Grosser Kater von 4000 g. Puls 200, Respiration 40.
11 h. 22 m. bis 11 h. 25 m. Injection von 0,40 g Canadin. sulf. = 0,10 g pro Kilo in die freigelegte Vena jugular. sin.
26 m. Athmung sistirt; Herzaction ganz unregelmässig und schwach.
27 m. Exitus.

Section ergiebt keinerlei Anhaltspunkte für den plötzlichen Tod. Im Herzen und den grossen Arterien flüssiges, sehr dunkles Blut.

Versuch 19. Katze von 2020 g. Puls 200, Respiration 36.
30. X. 4 h. 5 m. Injection von 0,40 g Canadin. hydrochlor. = 0,20 g pro Kilo in die Vena jugular. sin.
10 m. Puls 150, Respiration 50. Krämpfe; Schaum tritt vor den Mund.
15 m. Puls 200, Respiration 40. Puls sehr klein, die Krämpfe sistiren, es tritt Lähmung ein. Die Katze wird vom Brett abgebunden.
20 m. Puls 180, Respiration 42. Pupillen weit, vollständige Lähmung der Extremitäten und des Rumpfes. Reflexe etwas erhöht.
25 m. Puls 150, Respiration 46. Status idem. Nystagmus.
30 m. Puls 150, Respiration 44. Status idem.
35 m. Puls 146, Respiration 46. Puls ist wieder kräftig nnd regelmässig, Nystagmus sehr stark, vollständige Paralyse.
40 m. Puls 150, Respiration 48. Status idem.
45 m. Puls 150, Respiration 50. Heftiges Erbrechen!
50 m. Puls 154, Respiration 56.
55 m. Puls 150, Respiration 54. Paralyse fortdauernd; Nystagmus; Pupillen weit.
5 h. — m. Puls 146, Respiration 54.
5 m. Puls 146, Respiration 56.
10 m. Puls 146, Respiration 50. Status idem.
6 h. 10 m. Puls 150, Respiration 50. Das Thier liegt regungslos auf der Seite, doch vermag es mit Mühe den Vorderkörper zu heben, während die hinteren Extremitäten ganz gelähmt erscheinen. Nystagmus besteht nicht mehr, dagegen deutliches Zittern des Vorderkörpers, besonders des Kopfes.
7 h. 10 m. Puls 146, Respiration 54. Die Motilitätsstörungen dieselben, Pupillen erscheinen normal.
10 h. 10 m. Puls 154, Respiration 56.

31. X. 10 h. Morgens Puls 160, Respiration 52. Die Katze schreit beständig, die Extremitäten sind steif; doch vermag das Thier, auf die Beine gestellt, sich zu halten.
8 h. Abends Puls 154, Respiration 50. Motilitätsstörungen im Schwinden begriffen, es besteht noch leichte Parese. Harn ist noch nicht entleert worden. Katze trinkt Milch.
1. XI. 12 h. Mittags Puls 150, Respiration 50. Katze erscheint normal. Der über Nacht spärlich gelassene Harn wird untersucht.

Versuch 20. Katze von 2000 g. Puls 196, Respiration 36.
10 h. 50 m. Injection von 0,20 g Canadin. sulf. in die Vena jugular. sin.
55 m. Puls 180, Respiration 30.
57 m. Injection von 0,20 g Canadin. sulf. Im Ganzen 0,20 g pro Kilo. Puls 160, Respiration 36, dyspnoïsch.
59 m. Starke klonisch-tonische Krämpfe. Puls 172, Respiration 30, stark dyspnoïsch.
11 h. 5 m. Complete Lähmung, Respiration stockt, gleich darauf Stillstand des Herzens.

Wie aus vorstehenden Versuchen ersichtlich, sind es in erster Linie nervöse Symptome, welche das durch Canadin bedingte Vergiftungsbild beherrschen. Ist die Dosis klein gegriffen (10 mg pro Kilo), so sind die objectiv wahrnehmbaren Erscheinungen auf einen leicht apathischen Zustand beschränkt, der bald nachlässt und von völliger Restitution gefolgt ist. Bei mittelgrossen Gaben (bis zu 45 mg pro Kilo) ist der Zustand schon ein schwererer. Neben hochgradiger Somnolenz und völliger Gleichgiltigkeit für die Umgebung besteht eine kurz andauernde Beschleunigung des Pulses mit nachfolgender mässiger Verlangsamung desselben, während der Respirationstypus keine auffallenden Veränderungen erfährt. Auch diese Symptome schwinden im Laufe einiger Stunden und machen völliger Genesung Platz. Nach Injectionen grosser Dosen gelangt zunächst ein nervöses Reizstadium mit klonisch-tonischen Krämpfen zur Beobachtung mit gleichzeitiger Beschleunigung der Respiration. Diese Symptome schwinden indess bald wieder, um nunmehr cerebralen und spinalen Lähmungserscheinungen Platz zu machen, die sich bei leichteren Graden der Vergiftung in Dyspnöe, schwankendem Gang und im Auftreten eines kataleptiformen Zustandes äussern, bei welchem das Thier in jeder Stellung verharrt, in welche es gebracht wird, ohne einen Versuch zu machen, sich aus derselben zu befreien. Ist die Dosis sehr gross und daher die Intoxication eine hochgradige, so zeigen sich primär complete Lähmungserscheinungen; das Thier liegt wie todt da, die Athmung sistirt und nur das unregelmässig schlagende Herz verräth das noch bestehende Leben. In einem Fall wurde heftiges Erbrechen beobachtet, das wohl nur als centrale Reizung des Brechcentrums gedeutet werden kann, sowie das Auftreten von Nystagmus bei stark erweiterten Pupillen. Selbst diese schweren, nach grossen Dosen (0,06—0,20 g pro Kilo) auftretenden Erscheinungen können nach einiger Zeit wieder schwinden und von völliger Restitution gefolgt werden, obgleich sie bisweilen auch schon genügen, um schnellen Tod (cf. Versuch 18 und 20) eintreten zu lassen. Die Herzaction überdauert hierbei die Respiration. — Wie man aus Vorstehendem ersieht, gehören Krämpfe zum typischen Vergiftungsbilde des Canadins wie des früher besprochenen Hydrohydrastinins, während sie beim Hydrastinin zurücktreten.

b) Versuche mit subcutanen Injectionen.

Versuch 21. Mittelgrosse Katze von 2000 g erhält im Laufe von 4 Tagen die Gesammtmenge von 0,45 g Canadin. hydrochlor. = 0,225 g pro Kilo in refracta dosi subcutan eingespritzt und zwar:

25. IX.	5 h. — m.	Nachmittags. Injection von 0,05 g in 1 %iger Lösung unter die Haut des Rückens. Es erfolgt keine wahrnehmbare Reaction.
26. IX.	5 h. — m.	Nachmittags. Injection von 0.08 g in 1 %iger Lösung unter die Haut des Rückens. Keine Reaction.
27. IX.	5 h. 45 m.	Nachmittags. Injection von 0,12 g in 1 %iger Lösung. Keine Reaction.
28. IX.	5 h. 30 m.	Nachmittags. Injection von 0,20 g in 1 %iger Lösung.
	6 h. 30 m.	Katze scheint ermattet und sitzt mit gesenktem Kopf regungslos da. Aus dem Käfig genommen und mit den Vorderpfoten an die Wand gestützt, verharrt sie regungslos in dieser Stellung. Durch längeres Stossen und Schieben zum Gehen bewegt, erweist es sich, dass die Motilität im Allgemeinen erhalten ist, nur erscheinen alle Bewegungen etwas schleppend und werden anscheinend mit grosser Unlust ausgeführt. Puls, Respiration, Reflexe, Pupillen zeigen nichts Abnormes.
29. IX.	10 h. — m.	Vormittags. Das Thier erscheint völlig normal. — Der während der Dauer des Versuches gelassene Harn wird auf Anwesenheit von Canadin untersucht.

Bei der Section des 10 Tage später an Sepsis zu Grunde gegangenen Thieres erweist es sich, dass an den Injectionsstellen das Gewebe durch Einlagerung des ausgefallenen Canadins in weitem Umkreise gelblich verfärbt ist und somit nur ein geringes Quantum des eingespritzten salzsauren Salzes zur Resorption gelangt sein konnte.

Versuch 22. Kater von 3100 g. Puls 200, Respiration 38.

7. XII.	11 h. 45 m.	Injection von 0,30 g Canadin. sulfur. = 0,10 g pro Kilo subcutan.
	50 m.	Puls 152, Respiration 32. Motilität normal.
	12 h. 5 m.	Puls 152, Respiration 28.
	15 m.	Puls 144, Respiration 60. Dyspnöe. Kater schreit und sitzt regungslos da, kann aber durch Schieben dahin gebracht werden, zu gehen, wobei es sich erweist, dass die Motilität normal ist.
	25 m.	Puls 140, Respiration 34. Das Thier liegt ruhig da und macht einen sehr erschöpften Eindruck. Motilitätsstörungen sind nicht vorhanden, die Pupillen reagiren normal und zeigen nichts Abnormes.
	40 m.	Puls 152, Respiration 22. Status idem. Es wird Harn entleert.
8. XII.	10 h. — m.	Der Kater hat etwas Milch getrunken und scheint normal.
	11 h. 5 m.	Puls 130, Respiration 30.
	20 m.	Injection von 0,60 g Canadin. sulfur. subcutan = 0,20 g pro Kilo.
	25 m.	Puls 132, Respiration 30.
	30 m.	Puls 130, Respiration 36.
	35 m.	Puls 124, Respiration 38.
	40 m.	Puls 120, Respiration 30.
	45 m.	Puls 116, Respiration 26.
	50 m.	Puls 124, Respiration 28. Es besteht leichtes Zittern und grosse Abgeschlagenheit. Motilitätsstörungen und Pupillenerscheinungen fehlen.
	55 m.	Puls 124, Respiration 32.
	12 h. — m.	Puls 120, Respiration 30.
	5 m.	Puls 124, Respiration 22.

8. XII. 12 h. 10 m. Puls 120, Respiration 22.
15 m. Puls 120, Respiration 22.
30 m. Puls 120, Respiration 24.
1 h. — m. Puls 136, Respiration 20. Die Abgeschlagenheit dauert fort. Es ist mehrmals Harn entleert worden. Den Tag über sitzt das Thier ruhig in seinem Käfig.
9. XII. 10 h. 26 m. Puls 124, Respiration 26. Injection von 0,60 g Canadin. sulfur. subcutan = 0,20 g pro Kilo.
45 m. Puls 132, Respiration 26. Das Thier macht einen sehr ermüdeten Eindruck. Motilitätsstörungen und Pupillenerscheinungen fehlen.
11 h. — m. Puls 124, Respiration 26. Es wird Harn entleert.
30 m. Puls 124, Respiration 28.
12 h. 30 m. Puls 124, Respiration 26.
1 h. 30 m. Puls 120, Respiration 32. Im Laufe des Tages wird keine Nahrung aufgenommen, das Thier sitzt regungslos in seinem Käfig, reagirt aber auf äussere Reize, wobei die Motilität sich als normal erweist.
11. XII. 1 h. 40 m. Puls 176, Respiration 30.
45 m. Injection von 1,0 g Canadin. sulfur. subcutan = 0,30 g pro Kilo.
50 m. Puls 144, Respiration 15.
55 m. Puls 148, Respiration 11. Es wird Harn und dünnflüssiger Koth entleert.
2 h. — m. Puls 142, Respiration 14.
5 m. Puls 176, Respiration 16. Es wird wiederholt dünner Koth entleert. Kater sitzt regungslos da, die Zunge ist zwischen die Zähne geklemmt, die Pupillen reagiren normal.
15 m. Kater befindet sich in einem kataleptiformen Zustande. Er verharrt längere Zeit in jeder Stellung, in die er gebracht wird. Nach energischen Reizen (Schütteln, Schieben etc.) werden willkürliche Bewegungen ausgeführt, die erkennen lassen, dass die Motilität erhalten ist. Die Pupillen sind normal. Eine Zeit lang sich selbst überlassen, sinkt das Thier in den apathischen Zustand zurück und verharrt nun wiederum regungslos in jeder Lage, in die es gebracht wird, wobei die Augen geöffnet bleiben.
3 h. 30 m. Puls 134, Respiration 26. Der kataleptiforme Zustand besteht nicht mehr, dagegen grosse Ermüdung. Dargereichte Milch bleibt unberührt.
12. XII. Mittags: Puls 152, Respiration 11. Die Inspiration ist schnarchend und erschwert, wobei die Intercostalräume eingezogen werden. Das Thier macht einen schwerkranken Eindruck. Beim Versuch, das regungslos dasitzende Thier durch Weiterschieben zum Gehen zu veranlassen, wird reichlich dünnflüssiger, dunkelgelb gefärbter Koth entleert. Die Reflexe sind erhalten, dagegen reagirt das Thier auf Nadelstiche, Kneifen des Schwanzes u. dergl. gar nicht, so dass es den Anschein hat, als wäre die Sensibilität sehr herabgesetzt. Die Motilität ist erhalten, doch sind die Bewegungen träge und schleppend, wobei es auffällt, dass namentlich die hinteren Extremitäten nachgezogen werden. Mit den Vorderpfoten an ein Brett gehängt, verbleibt das Thier längere Zeit in dieser Lage, aus der es sich erst nach längerer Zeit langsam und träge zu befreien sucht. Dargebotene Milch wird geleckt, aber anscheinend ohne grossen Appetit. Die Pupillen reagiren normal.
13. XII. Puls 150, Respiration 13. Die Respiration ist schnarchend, die Nase secernirt stark, die Augen sind verklebt und entzündet. Das Thier macht einen schwerkranken Eindruck. Am Abend exitus letalis.

14. XII. Section. Der Darm ist contrahirt, zeigt aber sonst keine auffallenden Veränderungen. Auch der Befund am Herzen, den Lungen und der Leber ist ein negativer. Die Nieren sind von normaler Grösse und zeigen makroskopisch keine Abnormitäten. Im Nierenbecken findet sich beiderseits eine Anzahl sandkorngrosser gelber Concremente. Dieselben sind in verdünnter Schwefelsäure nicht löslich. Behufs mikroskopischer Untersuchung werden die Nieren in Alcohol absol. gehärtet.

Versuch 23. Katze von 2100 g. Respiration 30. Sie erhält um 3 Uhr 20 Minuten 1,0 g Canadin. sulfur. subcutan = 0,47 g pro Kilo.

7. XI. 3 h. 30 m. Respiration 32. Katze sitzt ruhig da mit gesenktem Kopf. Augen geschlossen.
40 m. Respiration 26. Katze befindet sich im kataleptiformen Zustande; sie verharrt in jeder Lage, in die sie gebracht wird, soweit eine solche sie nicht aus dem Gleichgewicht bringt. Pupillen reagiren nur träge; sie sind weit. Es besteht Durchfall.
4 h. 40 m. Respiration 30. Status idem.
5 h. — m. Respiration 28. Symptome stark im Schwinden begriffen.
8. XI. 10 h. Vormittags. Katze normal.

Wie bei intravenöser Application, so treten den eben angeführten Versuchsprotocollen zu Folge auch nach subcutanen Injectionen von Canadin hauptsächlich nervöse und zwar cerebrale Erscheinungen zu Tage, nur sind hier sehr viel grössere Dosen erforderlich, da das Canadinsalz durch die Alkalescenz des Gewebes zum grossen Theil gefällt wird und daher nur in geringer Menge zur Resorption gelangt. Als auffälligste Symptome machen sich auch hier der kataleptiforme Zustand und eine Erschwerung der Respiration geltend, während die Motilitätsstörungen weniger ausgesprochen erscheinen. Nebenbei besteht Durchfall, der wohl auf die durch das Mittel bedingte Erhöhung der Darmperistaltik bezogen werden muss, auf welche ich später noch zurückkomme. Ausgesprochene Pupillenerscheinungen und Erbrechen konnten nach subcutanen Injectionen nicht beobachtet werden.

c) Versuche mit Application des Canadins mittelst der Schlundsonde.

Versuch 24. Junges Kaninchen von 1000 g.

23. IX. 12 h. Das Thier, welches 24 Stunden gehungert hat, erhält 0,30 g Canadin. hydrochlor. in 60 ccm Wasser gelöst mittelst der Schlundsonde in den Magen. Das Thier bleibt gesund, erhält am Abend Brot und Gerste, die es mit Appetit frisst.
24. IX. 12 h. Der in 24 Stunden gelassene Harn ist klar, frei von Eiweiss und reagirt neutral. Das Thier erhält wieder 0,30 g Canadin. hydrochlor. in 60 ccm Wasser gelöst in den Magen. Es erfolgt im Laufe des Tages keine nennenswerthe Reaction. Harn wird nicht gewonnen.
25. IX. 12 h. Application von 0,30 g Canadin. hydrochlor. in 60 ccm Wasser gelöst in den Magen. Keinerlei Erscheinungen.

Versuch 25. Katze von 2000 g.

17. XII. 10 h. 15 m. Application von 1,0 g Canadin. sulfur. per Schlundsonde.
45 m. Katze sitzt ruhig da und schreit. Puls 200, Respiration normal.
11 h. 15 m. Puls 208, Respiration 26. Kataleptiformer Zustand.
45 m. Status idem. Es wird dünnflüssiger Koth entleert.
12 h. 45 m. Status idem.

18. XII. Katze sehr ermattet. Es besteht leichte Parese der Extremitäten und Durchfall.

19. XII. Restitution.

Versuch 26. Mittelgrosser Kater von 2700 g erhält per Schlundsonde am

2. II. 9 h. 5 m. 1,0 g Canadin. sulfur. = 0,40 g pro Kilo.

15 m. Das Thier schreit und ist sehr unruhig.

30 m. Kater ist plötzlich ruhig geworden und sitzt mit gesenktem Kopf da. Gereizt schreit er wieder einige Minuten, um alsdann aufs Neue in einen apathischen Zustand zu versinken.

10 h. — m. Kataleptiformer Zustand. Das Thier verharrt in den unbequemsten Lagen, in die es gebracht wird, ohne einen Versuch zu machen, sich aus denselben zu befreien. Respiration normal, Puls 176. Pupillen normal. Es erfolgt keine Reaction auf Nadelstiche, Kneifen des Schwanzes etc. Sehnenreflexe erhalten.

11 h. 30 m. Status idem. Puls 180, Pupillen normal.

4 h. — m. Status idem. Puls 175, Respiration 26. Harn ist den Tag über nicht entleert worden, dagegen besteht Durchfall.

3. II. 12 h. 5 m. Das Thier schreit wieder viel, die völlige Apathie ist geschwunden. Es besteht aber hochgradige Parese der Extremitäten, namentlich der vorderen, die, wenn man durch Nachschieben das Thier zu einem Gehversuch ermuntert, zur Seite ausweichen. Pupillen normal, ebenso die Reflexe und die Sensibilität. Puls 166, Respiration 26, normal. Es besteht heftiger Durchfall.

4 h. 10 m. Der Allgemeinzustand ist ein besserer, das Thier vermag mühsam zu gehen, wobei aber noch deutliche Ataxie, besonders der vorderen Extremitäten, besteht, während die hinteren, sobald sie vom Boden erhoben werden, sich in klonischen Zuckungen nach hinten strecken. Dieselbe Erscheinung tritt auf, wenn man das Thier aufhebt. Während bisher standhaft jede Nahrung verweigert wurde, trinkt der Kater jetzt Milch anscheinend mit Appetit. Puls 175, Respiration 30.

Versuch 27. Derselbe Kater wie im vorigen Versuch erhält am

11. II. 3 h. — m. 1.30 g Canadin. hydrochlor. = 0,5 g pro Kilo zum Theil gelöst, zum Theil in Emulsion per Schlundsonde in den Magen.

4 h. — m. Das Thier schreit unaufhörlich und sitzt zusammengekauert im Käfig; es besteht Salivation. Der Kopf ist tief gesenkt. Puls 176, Respiration etwas dyspnoïsch.

8 h. 10 m. Der Kater liegt regungslos da; es scheint völlige Lähmung zu bestehen; dabei wird dünnflüssiger Koth entleert. Respiration hochgradig dyspnoïsch. Puls 150, Pupillen normal.

12. II. 10 h. — m. Es besteht nur noch Parese, besonders der vorderen Extremitäten, daneben Durchfall. Puls 180, Respiration, Reflexe, Pupillen normal. Dargereichte Milch wird geleckt, Harn ist gar nicht entleert worden.

Nach Einführung des Canadins in den Magen machen sich obigen Versuchen zufolge im Allgemeinen dieselben Erscheinungen geltend, wie nach intravenöser und subcutaner Injection; nur fehlen hier die Darmsymptome nie und treten regelmässig heftige Diarrhöen auf. Was die Dosis bei Application per os anbetrifft, so muss dieselbe ungefähr ebenso hoch gegriffen werden, wie bei subcutaner Anwendung, um die Vergiftungserscheinungen in gleicher Intensität hervorzurufen.

Auf Grund der Thatsachen, die sich aus vorstehender Versuchsreihe ergeben, und die durch ähnliche Experimente, welche ich der Kürze wegen nicht weiter anführen will, bestätigt wurden, lässt sich

über die Allgemeinwirkung der Canadinsalze auf Warmblüter kurz Folgendes aussagen. Die Canadinsalze beeinflussen in erster Linie das Centralnervensystem und bewirken nach einem kurzandauernden Reizstadium, welches durch grosse Aufregung, tonisch-klonische Krämpfe (bei intravenöser Application) und Dyspnöe charakterisirt ist, sowohl cerebrale, als auch spinale Lähmungserscheinungen, letztere namentlich in vorgerückteren Stadien der Vergiftung nach Einverleibung grosser Dosen des Giftes. Als Folge einer derartigen Einwirkung muss die sich schon nach relativ kleinen Gaben bemerkbar machende Niedergeschlagenheit der Versuchsthiere angesprochen werden, sowie die nach grösseren Dosen auftretende Somnolenz, der kataleptiforme Zustand und die motorischen Störungen, welche von leichter Ataxie, insbesondere der vorderen Extremitäten, alle Uebergänge bis zur völligen Paralyse erkennen lassen. Das Canadin ist also ein Nervengift.

Auch auf den Magendarmkanal üben die Canadinsalze eine Wirkung aus, indem sie namentlich nach Eingabe per os heftige Diarrhöen hervorrufen, welche wohl als Folge einer erhöhten Darmperistaltik, wie weiter unten noch gezeigt werden soll, aufzufassen sind. In einem Fall (Versuch 19) wurde auch Erbrechen beobachtet. Eine charakteristische Wirkung auf das Herz konnte in diesen Versuchen nicht constatirt werden. Der Tod erfolgt durch Respirationslähmung, wobei das Herz noch kurze Zeit schwach weiter schlägt. Die tödtliche Dosis für die Katze beträgt bei intravenöser Application circa 0,20—0,25 g pro Kilo, während bei Einverleibung per os oder bei subcutaner Injection die Dosis etwa 4mal höher gegriffen werden müsste, um den Exitus herbeizuführen.

7. Wirkung auf den Blutdruck.

Versuch 28. Grosser Kater von 3400 g. Die V. jugular. sin. wird freigelegt und nimmt die Injectionscanüle auf. Die Art. carotis dextr. wird mit dem Quecksilbermanometer in Verbindung gesetzt. Tracheotomie. Curarisirung. Künstliche Respiration.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 5 m.	156—161		Normale Verhältnisse. Noch kein Curare.
8 m.	152—162	164	
9 m.	150—155	168	
10 m.	149—154	164	
11 m.	147—151		
12 m.	147—154	164	
13 m.	146—161		Injection 1 von 0,01 g Canad. hydr.
14 m.	177—181		
16 m.	154—156	164	
20 m.	142—145		10 mg Curare.
21 m.	128—139	168	
22 m.	129—134		

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 23 m. 24 m.	122—134 130—140	172 176	Injection 2 von 0,01 g Canad. hydr.
25 m. 26 m.	133—144 135—146	172 176	Injection 3 von 0,01 g Canad. hydr.
27 m. 28 m. 29 m.	126—142 134—148 132—147	164 160 164	Injection 4 von 0,01 g Canad. hydr.
30 m.	128—142		Injection 5 von 0,01 g Canad. hydr.
31 m.	130—144	172	Injection 6 von 0,01 g Canad. hydr.
32 m. 33 m. 34 m.	143—152 136—144 139—153	 176	Injection 7 von 0,01 g Canad. hydr.
35 m. 36 m. 37 m.	140—151 142—154 138—152	 172 180	Injection 8 von 0,01 g Canad. hydr.
38 m. 39 m.	139—150 137—149	 176	Injection 9 von 0,01 g Canad. hydr.
40 m. 41 m.	139—152 140—154	 176	Injection 10 von 0,01 g Canad. hydr.
42 m. 43 m. 44 m.	141—154 144—157 140—154	172 172 176	Injection 11 von 0,01 g Canad. hydr.
45 m. 46 m. 47 m.	138—152 138—151 138—152	 172 168	Injection 12 von 0,01 g Canad. hydr.
48 m. 49 m.	139—153 133—149	172 176	Injection 13 von 0,01 g Canad. hydr.
50 m. 51 m.	134—148 132—146	 168	Injection 14 von 0,01 g Canad. hydr.
52 m.	134—146		Injection 15 von 0,01 g Canad. hydr.
53 m. 54 m.	129—141 170—173	 168	Injection 16 von 0,01 g Canad. hydr. Zuckungen; Curarewirkung lässt nach.
55 m. 56 m.	142—157 141—153	160 176	Injection 17 von 0,01 g Canad. hydr.
57 m.	136—148		Injection 18 von 0,01 g Canad. hydr.
58 m.	135—144	172	Injection 19 von 0,01 g Canad. hydr.
59 m.	126—142	168	Injection 20 von 0,01 g Canad. hydr.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. — m.	126—144	172	Injection 21 von 0,01 g Canad. hydr.
1 m. 2 m. 3 m. 4 m.	127—149 124—144 147—162 139—157	 164	Injection 22 von 0,01 g Canad. hydr. Leichte Unruhe.
5 m. 6 m.	136—148 124—142	 168	Injection 23 von 0,01 g Canad. hydr.
7 m.	126—144	164	Injection 24 von 0,01 g Canad. hydr.
8 m. 9 m.	119—135 134—143		Injection 25 von 0,01 g Canad. hydr.
10 m. 11 m. 12 m.	125—143 129—149 126—148	 164 168	Injection 26 von 0,01 g Canad. hydr.
13 m. 14 m.	140—157 139—156	160	Injection 27 von 0,01 g Canad. hydr.
15 m. 16 m. 17 m.	136—148 123—141 134—146	 164	Injection 28 von 0,01 g Canad. hydr.
18 m. 19 m.	132—140 137—146	 164	Injection 29 von 0,01 g Canad. hydr.
20 m. 21 m. 23 m. 24 m.	145—153 144—160 149—158 142—161		Injection 30 von 0,01 g Canad. hydr. Unruhe. Es wird nachcurarisirt.
25 m. 26 m. 27 m.	147—162 149—161 155—165	160 160	Injection 31 von 0,01 g Canad. hydr.
28 m. 29 m.	142—157 149—164		Injection 32 von 0,01 g Canad. hydr.
30 m.	139—156	168	Injection 33 von 0,01 g Canad. hydr.
31 m. 32 m.	149—161 149—165	 164	Injection 34 von 0,01 g Canad. hydr.
33 m.	148—159		Injection 35 von 0,01 g Canad. hydr.
35 m. 36 m.	151—162 146—160	 152	Injection 36 von 0,01 g Canad. hydr.
37 m. 38 m. 39 m.	141—153 137—151 142—158		Injection 37 von 0,01 g Canad. hydr.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 40 m.	142—156		Injection 38 von 0,01 g Canad. hydr.
41 m.	142—156	144	Injection 39 von 0,01 g Canad. hydr.
42 m.	144—156	148	Injection 40 von 0,01 g Canad. hydr.
43 m.	150—164		
44 m.	143—155		
45 m.	142—156		
46 m.	149—161	144	
47 m.	141—153	140	
48 m.	141—153		
49 m.	144—156	140	
50 m.	139—150		
51 m.	139—151		
55 m.	136—145		
56 m.	140—151	136	
57 m.	141—150		} Es treten Zuckungen auf, die mit einigen Intervallen bis zum Schluss des Versuches andauern.
58 m.	138—148		
59 m.	136—148		
1 h. — m.	135—145		
2 m.	128—138		
3 m.	150—156	144	
4 m.	138—147		
5 m.	132—142		
6 m.	135—142	144	
7 m.	131—138		} Curarewirkung lässt nach.
8 m.	131—141		
9 m.	130—136		
10 m.	127—135		
11 m.	129—136		
12 m.	131—141		
13 m.	134—141	140	
14 m.	138—150		
15 m.	137—147		
16 m.	134—146		
17 m.	132—145	136	
18 m.	133—150		} Curarewirkung geht zu Ende.
19 m.	132—145		
20 m.	133—145		
21 m.	130—145		
22 m.	130—150		
23 m.	127—146		
24 m.	122—145	120	
25 m.	133—152		
26 m.	133—150		
27 m.	130—149	120	
28 m.	133—148		} Zuckungen werden sehr häufig.
29 m.	128—143		
30 m.	142—153		
31 m.	133—150		
32 m.	133—148		
33 m.	136—152		
34 m.	132—148		
35 m.	138—152		
36 m.	138—151		
37 m.	138—152	120	} Spontane Bewegungen.
38 m.	142—151		
40 m.	146—152		Spontane Athmung tritt ein; der Kater wird losgebunden.

Versuch 29. Grosser Kater von 3500 g. Die V. jugul. sin. ist freigelegt und nimmt die Injectionscanüle auf. Die Art. carotis dextr. ist mit dem Quecksilbermanometer in Verbindung. Das Thier wird nicht curarisirt.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
10 h. 40 m.	140—160	120	Normaler Zustand des Thieres.
41 m.	130—150	128	
42 m.	135—155	144	
43 m.	135—155	124	
44 m.	160—180	176	Injection 1 von 0,02 g Canadin. sulfur. = 0,006 g pro Kilo. Bei der Injection grosse Unruhe.
45 m.	180—190	176	
46 m.	180—190	176	
47 m.	180—200	176	
48 m.	160—175	144	
49 m.	100—170	144	
50 m.	145—160	124	
51 m.	140—160	128	
52 m.	140—160		
53 m.	140—150	128	
54 m.	140—150	132	
55 m.	130—140	180	Injection 2 von 0,02 g Canadin. sulfur. = 0,012 g pro Kilo. Das Thier ist ganz ruhig.
56 m.	155—160	124	
57 m.	140—150	132	
58 m.	140—154		
59 m.	140—150	140	
11 h. — m.	135—145	124	Injection 3 von 0,02 g Canadin. sulfur. = 0,018 g pro Kilo.
1 m.	125—155	180	
2 m.	140—160	176	
3 m.	150—165	144	
4 m.	146—154	120	
5 m.	140—150	124	
6 m.	140—160	124	
7 m.	140—160	124	
8 m.	120—140	156	Injection 4 von 0,02 g Canadin. sulfur. = 0,024 g pro Kilo.
9 m.	130—140	120	
10 m.	145—155	124	
11 m.	135—150	142	
12 m.	144—155	128	
13 m.	140—150	128	
14 m.	140—150	140	Injection 5 von 0,01 g Canadin. sulfur. = 0,053 g pro Kilo.
15 m.	125—140	140	
16 m.	130—140	128	
17 m.	140—150		
18 m.	150—154	132	Die Canüle verstopft sich, daher wird der Versuch abgebrochen.

Versuch 30. Grosser Kater von 3600 g. Die V. jugular. sin. ist freigelegt und nimmt die Injectionscanüle auf. Die Art. carotis dextr. ist mit dem Quecksilbermanometer verbunden. Keine Curarisirung. Blutdruck und Puls werden 12 Minuten lang beobachtet; dann wird, da sich dieselben als constant erwiesen, mit den Injectionen begonnen.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 20 m. bis 11 h. 32 m.	148—170	180	Injection 1 von 0,01 g Canadin. sulfur.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 33 m.	220—224	172	
34 m.	216—230	176	
35 m.	200—210		
36 m.	180—190	176	Der rechte Vagus wird elektrisch gereizt und erweist sich als normal erregbar.
38 m.	180—190		
39 m.	170—180		
40 m.	170—180		
41 m.	170		
42 m.	170—180	176	
43 m.	170—180	176	
44 m.	168—175	175	Injection 2 von 0,01 g Canadin. sulfur.
45 m.	176—183		
46 m.	170—180		
47 m.	180	180	
48 m.	180—190	176	
49 m.	175—180	176	
50 m.	170—180		Injection 3 von 0,02 g Canadin. sulfur.
51 m.	180—195	200	
52 m.			Vagus erregbar, aber weniger als zu Anfang.
55 m.	180—190	176	
56 m.	180—190		
57 m.	180—190		
58 m.	190		
59 m.	170—180	180	
12 h. — m.	173—190	200	Injection 4 von 0,05 g Canadin. sulfur.
1 m.	190—200		
2 m.	200		
3 m.	180—190	184	
5 m.	180—190	200	Pulswelle hoch und kräftig.
6 m.	180		
7 m.	170—180		
8 m.	170—180	188	
9 m.	170—180	188	
10 m.	180		Injection 5 von 0,05 g Canadin. sulfur.
11 m.	200—210	220	
12 m.	200—220	200	
13 m.	170—195	176	Respiration verlangsamt.
14 m.	180	176	
15 m.	180—190		
16 m.	190	180	
17 m.	170—200	200	Injection 6 von 0,05 g Canadin. sulfur.
18 m.	170—200	200	
19 m.	170—190		
20 m.			Vagus erregbar wie um 11 Uhr 52 Min.
25 m.	180	168	
26 m.	180—190	168	Injection 7 von 0,05 g Canadin. sulfur.
30 m.	180—190	160	
32 m.	200—220	176	
33 m.	180—207	152	
34 m.	175—200		
35 m.	180—200		
36 m.	180—190	148	
37 m.	180		

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 38 m.	180	148	Injection 8 von 0,10 g Canadin. sulfur.
39 m.	172—184		Starke Salivation und Epistaxis.
40 m.	200—220	148	Leichte Convulsionen.
41 m.	200		
42 m.	190—200	148	Injection 9 von 0,10 g Canadin. sulfur.
43 m.	205—215	160	
45 m.	220—230	160	
47 m.	200		
48 m.	120—140		Injection 10 von 0,10 g Canadin. sulfur.
49 m.	170—185	160	
50 m.	200	148	Pulsus bigeminus und Arrhythmie. Die Pupillen sind eng, es besteht Nystagmus. Das Thier reagirt nicht mehr auf äussere, schmerzerzeugende Reize, die Reflexe sind erhalten. Der Vagus ist nur schwach erregbar.
57 m.	180—200	160	
58 m.	180	160	
59 m.	180	160	
1 h. — m.	180	152	
5 m.	180	152	
6 m.	130—140		Injection 11 von 0,10 g Canadin. sulfur.
7 m.	140—150	180	
8 m.	160—170		
9 m.	180		
10 m.	130—140		Injection 12 von 0,10 g Canadin. sulfur.
11 m.	160—170	152	
12 m.	170—180	152	Die Respiration ist sehr verlangsamt, etwa auf 6 pro Minute.

Die Canüle verstopft sich durch Blutgerinnsel, daher wird der Versuch abgebrochen. Das Thier wird vernäht und abgeschnallt. Es besteht complete Lähmung. Status wie um 12 Uhr 50 Minuten; nur der Nystagmus fehlt. Am folgenden Morgen um 8 Uhr wird das Thier todt im Käfig gefunden.

Im ersten der vorstehenden Versuche gelangten im Ganzen 0,12 g des salzsauren, im zweiten und dritten 0,05 resp. 0,20 g des schwefelsauren Salzes pro Kilo in refracta dosi zur Injection, ohne dass sich, wie ein Blick auf die Versuchsprotocolle lehrt, eine merkliche Veränderung des arteriellen Druckes nachweisen liess. Zwar machte sich im Versuch 28 nach der ersten und siebenten Injection, sowie nach einzelnen Injectionen in den folgenden Versuchen, eine nicht unbedeutende Erhöhung des Blutdruckes bemerkbar, doch muss diese jedesmal auf die gleichzeitig bestehende Unruhe des Versuchsthieres zurückgeführt werden, da sie stets schnell wieder schwand und nicht eintrat, wenn das Thier während der Einspritzung in völliger Ruhe verharrte. Aus dieser Thatsache muss geschlossen werden, dass das Canadin auf den Blutdruck keinen Einfluss ausübt.

Was die Herzaction anbetrifft, so kam im ersten Versuch bei Anwendung des salzsauren Salzes am curarisirten Thier keine auffallende Veränderung in der Frequenz zur Beobachtung, während bei den uncurarisirten Thieren der beiden folgenden Versuche sich nach den meisten Injectionen eine schnell vorübergehende Pulsbeschleunigung zeigte. Nach Einverleibung grosser Dosen nahm die Zahl der Herz-

contractionen ab und gleichzeitig stellte sich Pulsus bigeminus und Arrhythmie des Pulses ein. Aehnliche Verhältnisse machten sich auch in anderen Versuchen, bei denen der Puls regelmässig controlirt wurde, geltend, indess waren dieselben stets so wechselnder Natur, dass es nicht möglich erschien, einen bestimmten Typus für die durch Canadin bei Warmblütern hervorgerufene Pulsveränderung zu ermitteln, vielmehr kann dieselbe nur als ganz unregelmässig bezeichnet werden.

8. Wirkung auf den Darm.

Versuch 31. Grosse Katze von 3850 g. Tracheotomie, Curarisirung, künstliche Respiration. Der Versuch wird im Wärmekasten vorgenommen.

T.	P.	Bemerkungen.
11 h. — m.	200	Eröffnung der Bauchhöhle im Wärmekasten. Der Darm wird der Adspection zugänglich gemacht, ebenso die Milz und ein Horn des Uterus. Während 20 Minuten treten keinerlei Veränderungen an den genannten Organen auf.
20 m.	200	Injection von 1 mg Canadin. sulf. Keine Veränderung.
25 m.		Injection von 5 mg Canadin. sulfur.
27 m.		Die Gefässe des Darms und Mesenteriums sind stärker injicirt.
30 m.	200	Status idem.
35 m.	200	Injection von 5 mg Canadin. sulfur. Status idem.
40 m.		In einer Darmschlinge tritt schwache Peristaltik auf, die nach 2 Minuten schwindet. Der Darm ist stärker geröthet, die Gefässe deutlich erweitert.
45 m.	200	Schwache peristaltische Bewegungen im Dickdarm. Sonst status idem.
50 m.	200	Injection von 10 mg Canadin. sulfur.
51 m.		Deutliche peristaltische Bewegungen in mehreren Dünndarmschlingen; dieselben dauern in gleicher Intensität ca. 9 Minuten fort, worauf sie schwächer werden.
55 m.	200	Status idem.
12 h. — m.	200	Darmbewegungen kaum mehr wahrnehmbar. Injection von 10 mg Canadin. sulfur.
1 m.	160 schwach	Sofort nach der Injection stark peristaltische Darmbewegungen, dazwischen auch einige antiperistaltische.
5 m.	160	Status idem. Es treten einige Zuckungen auf, in Folge dessen wird nachcurarisirt.
8 m.		Status idem.
10 m.	200	
		Injection von 0,10 g Canadin. sulfur. Sofort lebhafte Peristaltik und Antiperistaltik. Der Darm ist stark contrahirt und erscheint plötzlich ganz blass. Die sichtbaren Gefässe contrahirt.

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 15 m.	192	Die Darmbewegungen sistiren. Der Darm stark contrahirt und blass. Die Milz sieht oberflächlich gerunzelt aus und erweist sich im Vergleich zu einer im normalen Zustande vorgenommenen Messung als deutlich verkleinert.
20 m.	192	Status idem.
25 m.	192	Status idem.
30 m.	192	Schwache peristaltische Bewegungen bei stark contrahirtem und blass erscheinendem Darm. Am Uterus keine Veränderungen.
35 m.	192	Status idem.
40 m.		Injection von 0,10 g Canadin. sulfur.
42 m.		Sofort nach der Injection röthet sich der bisher blasse Darm wieder und gleichzeitig tritt sehr starke Peristaltik und Antiperistaltik ein, wobei die Darmschlingen sich hoch aufrichten und durch einander zu wogen scheinen. Nach ½ Minute schwindet die Hyperämie wieder und macht einer Anämie Platz, wobei die Darmbewegungen noch fortdauern. Die Milz ist stark geschrumpft.
45 m.	180	Die Darmbewegungen sind schwächer geworden und treten nur in Intervallen von ca. ½ Minute auf. Dazwischen völlige Ruhe. Das Darmrohr ist blass und stark contrahirt.
50 m.	180	Status idem.
55 m.	180	Status idem.
56 m.	110	Injection von 0,10 g Canadin. sulfur. Sofort nach der Injection dieselben Erscheinungen wie nach der vorigen Injection.
58 m.	172	
59 m.		Injection von 2 mg Atropin.
1 h. 3 m.	172	Status idem.
5 m.	200	Injection von 1 mg Atropin. Schwache Peristaltik.
10 m.		Injection von 3 mg Atropin.
13 m.	240	Peristaltik sistirt vollständig, der Darm verharrt im contrahirten Zustande.
15 m.	240	
20 m.	240	Status idem. Pupillen erweitert.
25 m.	200	Injection von 0,10 g Canadin. sulfur. Status idem.
30 m.	200	Injection von 0,10 g Canadin. sulfur.
35 m.		Einige schwache Bewegungen in 2 Darmschlingen. Darmrohr contrahirt.
40 m.	160	Injection von 0,10 g Canadin. sulfur.
44 m.		Schwache, kaum merkbare Bewegungen in verschiedenen Darmschlingen. Der Versuch wird abgebrochen.

Dass das Canadin auf den Darm peristaltikerregend einwirkt, kann schon nach diesem Versuche als erwiesen gelten.

Versuch 32. Grosse Katze von 3800 g. Tracheotomie, Curarisirung, künstliche Respiration. Wärmekasten.

T.	P.	Bemerkungen.
11 h. 35 m.	176	Das Thier wird im Wärmekasten laparotomirt und der Darm zur deutlichen Beobachtung freigelegt. Im Laufe von 20 Minuten treten keinerlei Erscheinungen am Darm auf.
55 m.	180	Injection von 0,10 g Canadin. sulfur. in die V. jugularis sin. Einige Secunden darauf lebhafte Darmbewegungen.
60 m.	150	Die Gefässe des Darms und Mesenteriums erscheinen stärker injicirt, von Zeit zu Zeit lebhafte Peristaltik und Antiperistaltik.
12 h. 5 m.	150	Darm und Mesenterialgefässe erscheinen stark erweitert, die Arterien pulsiren deutlich, die Darmbewegungen bestehen fort, sind aber viel schwächer als anfangs.
10 m.	150	Injection von 0,10 g Canadin. sulfur. Gleich nach der Injection krampfhafte Peristaltik und Antiperistaltik, wobei die Darmschlingen sich hoch aufrichten und durch einander wogen. Die Gefässe stark gefüllt.
15 m.	142	Die Darmbewegungen sind schwächer geworden, sonst status idem.
17 m.	138	Status idem.
20 m.	138	Darmbewegungen ganz gering, Gefässe erscheinen etwas enger als vorhin.
25 m.	140	Status idem. Injection von 0,10 g Canadin. sulfur. Sofort darauf kolossale Darmbewegungen, noch stärker als nach der zweiten Injection. Peristaltik und Antiperistaltik.
30 m.	140	Darmbewegungen dauern fort, sind aber weniger hochgradig. Puls voll und kräftig.
35 m.	132	Darmbewegungen haben in ihrer Intensität sehr abgenommen und treten nur noch in Intervallen von ca. $^1/_2$—1 Minute auf und dauern ca. $^1/_2$ Minute.
40 m.	132	Status idem.
45 m.	132	Status idem.
50 m.	160	Injection von 0,10 g Canadin. sulfur. Dieselben heftigen peristaltischen und antiperistaltischen Bewegungen wie nach den vorhergehenden Injectionen. Koth ist nicht entleert worden.
55 m.	140	Darmbewegungen werden wieder schwächer.
1 h. — m.	140	Peristaltik und Antiperistaltik andauernd, aber schwächer.
1 h. 5 m. bis 1 h. 30 m.	140	Darmbewegungen mit Intervallen gleichmässig andauernd. (Es ist in der Zwischenzeit einmal nachcurarisirt worden.) Der Darm erscheint blasser, die Gefässe contrahirt. An den Pupillen keine auffallenden Veränderungen.

T.	P.	Bemerkungen.
1 h. 35 m.	188	Injection von 1 mg Atropin.
40 m.	200	Darmbewegungen verschwunden.
45 m.	200	In einer Darmschlinge treten schwache peristaltische und antiperistaltische Bewegungen auf. Der Puls ist klein.
50 m.	200	Injection von 0,10 g Canadin. sulfur. Sofort Darmbewegung, doch viel schwächer als früher.
52 m.	200	Injection von 2 mg Atropin. Darmbewegungen lassen nach, ohne jedoch ganz zu verschwinden.
55 m.	210	Injection von 1 mg Atropin. Darmbewegungen unverändert.
2 h. — m.	200	Status idem. Injection von 1 mg Atropin.
10 m.	200	Status idem.
15 m.	204	Darmbewegungen dauern schwach fort. Injection von 1 mg Atropin.
20 m.	200	Injection von 1 mg Atropin. Status idem. Pupillen hochgradig erweitert. Der Versuch wird abgebrochen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Canadin. sulfuric. eine hochgradige Wirkung auf den motorischen Apparat des Darmes ausübt. Es treten bereits nach einer Dosis von 3 mg pro Kilo (cf. Versuch 31) schwache peristaltische Bewegungen in einigen Darmschlingen auf, wobei die Gefässe der letzteren schon makroskopisch erweitert erscheinen. Noch auffälliger sind diese Symptome im Versuch 32, wo nach einer Anfangsdosis von 25 mg pro Kilo sofort sehr lebhafte Peristaltik und Antiperistaltik zur Beobachtung gelangen. Dieselbe lässt in ihrer Intensität zwar bald nach, hält aber, wenn auch schwächer als zu Anfang, doch längere Zeit an. Durch Injectionen von Atropin werden die Darmbewegungen zwar bedeutend schwächer, verschwinden aber nicht vollständig, woraus hervorgeht, dass es sich hier nicht nur um nervöse, sondern auch um muskuläre Einflüsse handeln muss, indess sind letztere jedenfalls nur sehr gering. Um nun die Frage zu entscheiden, ob es sich um eine centrale oder periphere Reizung der motorischen Centra des Darmes handle, wurde folgendes Experiment angestellt.

Versuch 33. Eine Hündin von 19 Kilo wird durch Entbluten getödtet. Darauf wird eine Darmschlinge isolirt und von der zuführenden Arterie aus mit dem defibrinirten vorgewärmten Blute im Wärmekasten unter einem dem normalen Blutdrucke entsprechenden constanten Drucke durchströmt.

12 h. 45 m. Es strömt unter constantem Druck normales Blut durch das Organ, und zwar fliessen in der Minute etwa 30 Tropfen aus der Venencanüle heraus.

50 m. Es treten geringe peristaltische Bewegungen in der Darmschlinge auf; die Ausflussmenge bleibt constant.

54 m. Die peristaltischen Bewegungen dauern in gleicher Intensität fort und bleibt auch die Ausflussmenge constant.

1 h. 5 m. Es wird mit Canadin. sulfur. vermischtes Blut (0,10 g auf 100 ccm Blut) in die Arterie eingeleitet.

10 m. Die peristaltischen Bewegungen sind etwas stärker geworden; die Ausflussmenge des Blutes ist etwa um das Doppelte gestiegen.

15 m. Es wird wieder mit normalem Blut durchströmt. Die Ausflussmenge des Blutes wird wieder geringer.

20 m. Zu dem aus der Vene geflossenen vergifteten Blut (130 ccm) werden noch 0,10 g Canadin. sulfur. hinzugesetzt und damit das Organ aufs Neue durchströmt. Die Ausflussmenge des Blutes nimmt dabei sofort wieder zu und die peristaltischen Bewegungen werden für kurze Zeit merklich stärker, darauf jedoch nehmen sie an Intensität wieder deutlich ab. Einschnürungen des Darmes traten nie auf.

25 m. Es strömt wieder unvergiftetes Blut durch den Darm. Die Bewegungen sind kaum merklich, es fliessen ca. 60—70 Tropfen in der Minute aus der Venencanüle.

27 m. Die Bewegungen des Darmes zeigen keine Veränderungen, wohl aber nimmt die Ausflussmenge wieder deutlich ab und sinkt auf ca. 30 Tropfen in der Minute.

Aus diesem Versuch geht hervor, dass die Einwirkung des Canadins auf den peripheren motorischen Apparat des Darms jedenfalls nur eine geringe ist, und zwar muss dieselbe sich auf die Muskulatur allein beziehen, da, wie aus den beiden vorhergehenden Versuchen am lebenden Thier hervorgeht, auch nach Lähmung der motorischen Centra durch Atropin geringe Bewegungen des Darmes nach Injectionen von Canadin constatirt werden konnten. Es kann sich daher nur um eine Reizwirkung auf den centralen motorischen Apparat des Darmes handeln, zu welcher sich eine geringe Reizung der Muskulatur hinzugesellt, während die in der Darmwand belegenen motorischen Ganglien wohl unbeeinflusst bleiben.

Gleichzeitig mit dem Auftreten der Darmbewegungen kam in den Versuchen 31 und 32 eine deutliche Zunahme des Füllungsgrades der Mesenterialgefässe zur Beobachtung, so dass schon hieraus mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf eine die Gefässe erweiternde Wirkung des Canadins, wenigstens im Gebiet des Splanchnicus, geschlossen werden konnte. Die Richtigkeit dieser Annahme wurde durch den Durchströmungsversuch 33 bewiesen, indem hier jedesmal die Ausflussmenge des Blutes aus der Vene stieg, sobald demselben eine Lösung von schwefelsaurem Canadin zugesetzt wurde, um sich jedoch sofort wieder merklich zu verringern, wenn normales Blut durch das Organ strömte.

Was die im Versuch 31 beobachtete Contraction der Milz anlangt, so erscheint es mir nicht statthaft, auf Grund dieser allein stehenden Beobachtung dem Canadin eine die Milz contrahirende Wirkung zuzusprechen, und muss eine Lösung dieser Frage späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Wenn ich die positiven Resultate, die sich aus vorstehenden Versuchen ergeben haben, zum Schluss noch einmal in Kürze zusammenfasse, so sind es folgende:

Das Canadin ruft schon in kleinen und mittelgrossen Dosen bei intravenöser Application lebhafte Darmbewegungen hervor, die einen krampfartigen Charakter tragen, Dünn- und Dickdarm betreffen und sowohl Peristaltik als Antiperistaltik erkennen lassen. Dieselben sind als Folge einer Reizung der Centralapparate für den Darm

aufzufassen, zu welcher sich eine allerdings unbedeutende Reizung der Muskelsubstanz des Darmes hinzugesellt. Ausserdem werden die den Darm versorgenden Gefässe schon durch kleine Dosen schwefelsauren Canadins erheblich erweitert.

9. Wirkung auf den Uterus.

In Versuch 31 war ausser dem Darm und der Milz noch ein Horn des Uterus der directen Adspection zugänglich gemacht worden. Es erschien daher von Interesse, auf das Verhalten dieses Organes unter der Einwirkung von Canadin ein besonderes Augenmerk zu richten, indem bei einem Mittel, das so gewaltige Darmbewegungen hervorruft, wie das Canadin, a priori angenommen werden durfte, dass es eventuell auch im Stande sei, Uteruscontractionen auszulösen. Am virginalen Uterus der Katze konnte bei dem in Rede stehenden Versuchsthiere jedoch eine derartige Wirkung nicht constatirt werden. Zwei weitere diesbezügliche Versuche an Katzen mit puerperalem Uterus (1 Woche resp. 48 Stunden nach dem Wurf) ergaben gleichfalls ein negatives Resultat, weshalb ich auf Wiedergabe der Versuchsprotocolle verzichte. Desgleichen wurden bei einer schwangeren Katze durch Canadininjectionen von $^1/_{10}$ mg bis 100 mg pro Kilo keine Wehen des graviden Uterus ausgelöst, während die heftigsten peristaltischen und antiperistaltischen Bewegungen in Erscheinung traten. Auch an den Gefässen des Uterus liessen sich makroskopisch keine Veränderungen constatiren. Demnach kann wohl als erwiesen angenommen werden, dass das Canadin an den bei Thieren unter Einwirkung vom Extr. fluid. Hydrast. canad. von Fellner und Shiwopiszeff beobachteten Uteruscontractionen keinen Antheil haben kann. Da nun, wie ich S. 202 dargethan habe, auch das Hydrastinin auf den Uterus ohne Einwirkung ist, musste die Vermuthung ausgesprochen werden, dass das im Hydrastisextract auf den Uterus Wirkende vielleicht das Hydrastin ist. Prof. Kobert hat zur Ergänzung meiner Arbeit auch mit dieser Substanz einen Versuch am schwangeren Thiere angestellt, der wohl am besten hier seine Stelle finden kann.

Versuch 34. Hochträchtige Katze von 3400 g wird curarisirt, tracheotomirt und in ihre rechte Jugularvene nach dem Herzen zu eine Injectionscanüle eingebunden. Zur Injection wird eine Lösung von Hydrastinum hydrochloricum verwendet, welche im Cubikcentimeter 16 mg des Salzes enthält. Puls = 204.

11 h. — m. Das Thier wird curarisirt.
10 m. Das curarisirte Thier wird in den Wärmekasten transferirt. Puls = 208.
15 m. Der gut sichtbare Uterus liegt still.
20 m. Uterus liegt noch immer unbewegt.
30 m. Status idem. Puls = 210.
33 m. Injection 1 = 32 mg Hydrastin. Unmittelbar danach treten Bewegungen bald des einen, bald eines anderen der Föten, aber nicht primäre Uterusbewegungen ein.
40 m. Die Bewegungen der durch die Uteruswandungen einigermassen sichtbaren Föten haben seit der Injection nicht nur nicht nachgelassen, sondern sind noch stärker geworden. Sie erstrecken sich auf alle Extremitäten und auf den Rumpf. Die Uteruswandungen werden, soweit man dies beurtheilen kann, nur passiv bewegt.

11 h. 45 m. Zu den fötalen Bewegungen gesellen sich erst jetzt auch selbstständige Bewegungen der Uteruswandungen, welche wohl nur secundärer Natur sind. Puls = 218.

48 m. Die Uterusbewegungen haben wieder aufgehört; auch die Fötusbewegungen lassen sehr nach.

51 m. Völlige Ruhe im Uterus. Daher Injection 2 = 32 mg Hydrastin. Sofort beginnen fötale Bewegungen aufs Neue, die wie vorhin nicht alle Föten auf einmal betreffen.

12 h. 4 m. Status idem.

15 m. Noch immer lebhafte Bewegungen einzelner Föten. An den, den in Bewegung begriffenen Föten zunächst gelegenen Stellen bewegt sich auch die Uteruswandung jetzt an sich, vielleicht nur in Folge des auf sie ausgeübten mechanischen Reizes. Puls = 210.

12 h. 25 m. Noch immer ist der Uterus noch nicht ganz zur Ruhe gekommen.

30 m. Die Bewegungen der Föten und der Uteruswandungen haben endlich ganz aufgehört. Puls = 208.

31 m. Injection 3 = 32 mg Hydrastin. Erfolg wie vorhin. Ferner auch deutliche Darmbewegungen.

35 m. Bewegungen der Föten dauern an; auch der Uterus bewegt sich jetzt wieder etwas mit. Darmbewegungen lebhaft.

42 m. Föten auffallend still, wohl im Absterben begriffen. Uterus nicht stärker geröthet als zu Beginn des Versuches, liegt still. Die Darmbewegungen dagegen dauern an.

45 m. Injection 4 = 32 mg Hydrastin. Eine Wirkung auf Föten oder Uteruswandungen fast nicht vorhanden, da nur ein einziger Fötus noch sich zu bewegen anfängt. Darmbewegungen vorhanden.

51 m. Injection 5 = 32 mg Hydrastin. Nur der eine Fötus fängt an sich schwach zu bewegen. Uterus ohne Bewegung. Darm schwach bewegt.

55 m. Der Fötus macht die letzten Bewegungen. Uterus ganz still, Darm wenig bewegt.

58 m. Injection 6 = 32 mg Hydrastin. Gar kein Erfolg. Puls = 210.

1 h. 3 m. Injection 7 = 32 mg Hydrastin. Gar kein Erfolg.

5 m. Puls = 208, schön kräftig. Uterus liegt seit 10 Minuten wie todt. Darm bewegt sich wenig.

6 m. Injection 8 = 32 mg Hydrastin. Gar kein Erfolg.

8 m. Injection 9 = 32 mg Hydrastin. Uterus bleibt unbewegt; Darm bewegt sich schwach.

12 m. Injection 10 = 32 mg Hydrastin. Puls wird schwach. Uterus bleibt nicht gerade wie todt liegen, aber er bewegt sich kaum. Darm bewegt sich stärker und wird etwas cyanotisch, trotzdem die künstliche Athmung nichts zu wünschen lässt.

15 m. Der Puls bleibt unverändert, schwach. Darm und Uterus nicht cyanotisch, aber blass.

16 m. Injection 11 = 32 mg Hydrastin. Puls wird sehr schwach. Darm fängt an, sich heftig zu bewegen, der Uterus nur sehr schwach. Beide Organe sind cyanotisch.

20 m. Puls wird unfühlbar. Das Thier stirbt. Der Darm bewegt sich agonal, der Uterus nicht. Die sofort herausgenommenen vier Föten sind todt.

Section der übrigen Organe ergiebt nichts Bemerkenswerthes. Darmschleimhaut sehr blass. Das Thier erhielt im Ganzen 0,352 g Hydrastinum hydrochloricum, d. h. 103 mg pro Kilo Körpergewicht.

Dieser Versuch zeigt, dass das Hydrastin in seiner Einwirkung auf Föten, Uterus und Darmkanal sich dem Hydrastinin und Canadin analog verhält, d. h. alle drei Alkaloide wirken schon in mässigen Dosen auf die Föten giftig und veranlassen sie zu heftigen Bewegungen, während die Uteruswandung an sich völlig unbewegt bleibt. Auch bei grossen Dosen treten keine primären Bewegungen der Uteruswandungen ein, während der Darmkanal wohl

solche zeigt. Da es sehr unwahrscheinlich ist, dass das Berberin specifisch auf den Uterus wirkt, so müssen die von Fellner und Shiwopiszeff beschriebenen Uterusbewegungen bei Vergiftung mit Hydrastisextract höchst wahrscheinlich als nicht primäre Bewegungen des Uterus, sondern der Föten aufgefasst werden. Aus diesen Versuchen die Berechtigung ableiten zu wollen, dass man beim Menschen zum Zweck der Hervorrufung von Gebärmutterzusammenziehungen Hydrastispräparate geben dürfe, scheint mir nach Obigem selbstverständlich durchaus unerlaubt.

Nach dieser kleinen Abschweifung kehren wir zum Canadin zurück.

10. Ausscheidung des Canadin aus dem Organismus resp. Umwandlung in demselben.

Um nachzuweisen, auf welchem Wege das Canadin aus dem Organismus ausgeschieden wird, wurden zahlreiche Untersuchungen angestellt, deren Resultate ich hier kurz mittheilen will.

Zunächst wurde der Harn sämmtlicher Versuchsthiere in derselben Weise, wie oben für das Hydrastinin angegeben worden ist, auf Anwesenheit von Canadin untersucht. Das Resultat war stets völlig negativ. In 2 Fällen, das eine Mal nach intravenöser Injection von 0,10 g pro Kilo bei einer 3400 g schweren Katze (Exitus nach 24 Stunden), das zweite Mal nach subcutaner Application des Mittels (Versuch 22), kam die von Chandelon[1]) angegebene Methode in Anwendung, mit der es sehr schön gelungen war, das Canadin aus normalem Harn wieder zu gewinnen, wenn das Mittel extra corpus als Salz dem Harn in kleiner Menge hinzugefügt war. Der Harn der beiden Thiere war eben canadinfrei.

Bei den mit Canadin vergifteten Thieren führte also eine Untersuchung des Harnes auch nach dieser Methode zu negativen Resultaten. Ganz andere Ergebnisse dagegen ergaben die Untersuchungen des Darminhaltes und der Darmschleimhaut.

Die Darmschleimhaut wurde bei der Section der zuvor entbluteten und von der Aorta aus mit Zuckerkochsalzlösung sorgfältig ausgespülten Thiere mit einem Hornmesser bis auf die Muscularis abgeschabt und 24 Stunden lang mit Alkohol im Wärmeschrank extrahirt. Auch der gewonnene Darminhalt wurde mit Alkohol übergossen und 24 Stunden in der Wärme stehen gelassen. Nach Verdunsten des Alkohols auf dem Wasserbade wurde der Rückstand mit Wasser, dem etwas Schwefelsäure zugesetzt war, in der Reibschale verrieben, die Flüssigkeit filtrirt und nach Reinigung mit Bleiessig mit der nunmehr klaren Flüssigkeit die Alkaloidreactionen für Canadin angestellt. Dieselben fielen stets positiv aus, wenn die Reaction auch nicht immer sehr deutlich war.

Hieraus glaube ich den Schluss ziehen zu können, dass das Canadin, zum Theil wenigstens, wie Berberin[2]), Oxyacanthin, Hydrastinin, Carpaïn und Morphin durch den Darm zur Ausscheidung gelangt. Die Analogie mit Berberin ist recht interessant;

---

[1]) Zeitschrift für physiolog. Chemie Bd. 9, 1885, p. 40.

[2]) Vergl. Dragendorff, Ermittlungen, p. 201, wo ausdrücklich hervorgehoben wird, dass die Ausscheidung von Alkaloiden durch die Darmschleimhaut etwas sehr Seltenes ist. Das Oxyacanthin, welches die Formel $C_{18}H_{19}NO_3$ hat, findet sich in chemischer Hinsicht besprochen in Ber. d. d. chem. Ges. Jahrg. 19, 1886, p. 3190.

andererseits ist nicht weniger interessant, dass auch mit Morphin in physiologisch-chemischer Beziehung eine Aehnlichkeit, wie Deichmann eine solche auch in rein chemischer Hinsicht (vergl. p. 133) finden konnte, besteht. In der Magenschleimhaut, der Leber, den Nieren und dem Blut liess sich das Canadin nicht nachweisen. Da nun aber den Untersuchungen Deichmann's zu Folge das Canadin durch Oxydationsvorgänge gespalten wird und in harzartige Massen und Oxalsäure zerfällt, so erschien es mir nicht unmöglich, dass derselbe Process sich auch im Körper vollziehen könne und ein Theil des Alkaloides vor seiner Ausscheidung im Organismus gespalten werde. War diese Annahme richtig, so musste die Menge der Oxalate im Harn nach Einverleibung von Canadin nachweisbar vermehrt sein. Um dieses zu ermitteln, wurde der Harn mehrerer Versuchsthiere theils rein, theils mit Essigsäure angesäuert mehrere Tage in einem hohen Glascylinder stehen gelassen. Nach Verlauf dieses Zeitraums hatte sich im Boden des Gefässes ein Niederschlag gebildet, der nun mikroskopisch untersucht wurde. Derselbe bestand neben Krystallen von kohlensaurem Kalk, Harnsäure und Tripelphosphaten hauptsächlich aus wohlausgebildeten Krystallen von oxalsaurem Kalk, welche vergleichenden Untersuchungen zu Folge die Menge der unter normalen Verhältnissen im Harn bei Hunden und Katzen nur sehr spärlich auftretenden Oxalate sehr bedeutend übertraf. Auf Grund dieser Ergebnisse glaube ich annehmen zu können, dass das Canadin im Organismus zum grössten Theil gespalten wird und als Oxalsäure durch den Harn zur Ausscheidung gelangt, während ein vielleicht nur geringer Theil in unveränderter Form durch den Darm eliminirt wird.

11. Ueber die vom Canadin verursachten pathologisch-anatomischen Veränderungen.

Um zu ermitteln, ob durch das Canadin anatomische Veränderungen in den Organen hervorgerufen werden, wurden Leber, Nieren, Milz und Darm mehrerer Versuchsthiere sowohl nach intravenöser und subcutaner Application des Giftes, als auch nach Einverleibung desselben per os in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet und mikroskopisch untersucht. Hierbei ergab sich, dass die eigentlichen Organgewebe keinerlei merkliche Veränderungen erfahren hatten; dagegen boten die Gefässe ein höchst auffallendes Bild dar, indem die Lumina derselben durch eigenthümliche rothbraune Krystalle, welche in ihrem Verhalten mit den von Nencki[1]) beschriebenen Parhämoglobinkrystallen übereinstimmten, völlig vollgepfropft erschienen. Am zahlreichsten fanden sich dieselben, wenn das Mittel intravenös applicirt worden war; nach subcutaner Injection waren sie viel spärlicher vertreten und nach Einverleibung des Canadins per os kamen sie nur gelegentlich zur Beobachtung. Fig. 10 und 11 zeigen derartige Schnitte durch Leber und Niere einer durch intravenöse Injection von schwefelsaurem Canadin

[1]) Nencki, Ueber das Parhämoglobin. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. **20**, 1886, p. 337.

vergifteten Katze, während Fig. 12 einen Durchschnitt durch defibrinirtes Blut vom selben Thier zeigt, welches gleichfalls unter absolutem Alkohol gehärtet und in Celloidin eingebettet wurde. Dass es sich hierbei indess nicht um Vorgänge handelt, die intra vitam ent-



Fig. 10. Schnitt durch die in Alkohol gehärtete Leber einer durch intravenöse Injection von Canadin. sulf. vergifteten Katze. — In der Mitte des Gesichtsfeldes eine grössere Lebervene, angefüllt mit Parhämoglobinkrystallen, während die rothen Blutkörperchen zerstört sind. Auch in den stark erweiterten Centralvenen und den Lebercapillaren finden sich die gleichen Krystalle. (Zeiss, Object. A., Ocul. 3.)

standen sind, geht aus Untersuchungen hervor, die ich am frischen Blut der Versuchsthiere und an Zupfpräparaten der frischen Organe vornahm, und es kann sich demnach nur um Producte handeln, die der Alkoholhärtung ihre Entstehung verdanken. Da ich die gleiche

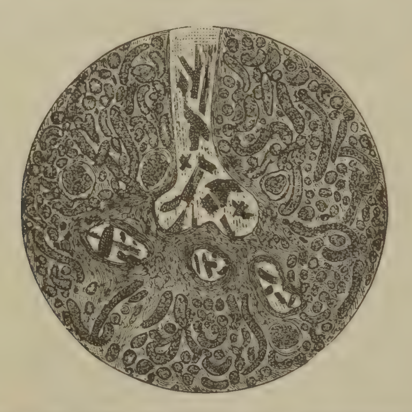


Fig. 11. Schnitt durch die Niere einer mit Canadin. sulf. vergifteten Katze, halb schematisch. Parhämoglobinkrystalle in mehreren Gefässen. (Zeiss, Object. A., Ocul. 3). Der Schnitt ist absichtlich so gewählt, dass ein grösseres Gefäss getroffen ist.

Erscheinung jedoch kaum je in den Organen gesunder Thiere beobachten konnte und dieselben in ihrer Intensität auch wechseln, je nachdem das Mittel direct in das Blut, subcutan oder per os applicirt wurde, so glaube ich mich zur Annahme berechtigt, dass durch das Canadin im Blute Veränderungen geschaffen werden, welche die Dis-

position zur Auflösung der Blutkörperchen und das Anschiessen von Parhämoglobinkrystallen unter der Einwirkung von absolutem Alkohol begünstigen. Ich halte die Frage nach dem Auftreten von solchen Krystallen in mikroskopischen Präparaten aus Organen vergifteter Thiere in Uebereinstimmung mit Prof. Kobert für einen Punkt, welcher schon längst von den Pharmakologen, pathologischen Anatomen und Gerichtsärzten hätte besprochen und durch gute Abbildungen erläutert werden sollen. Ob man diese Krystalle mit Nencki für eine Substanz sui generis oder mit Hoppe-Seyler für Pseudomorphosen von Hämoglobinkrystallen hält, ist dabei ganz gleichgültig. Sie sehen wie Hämoglobinkrystalle aus, sind unter Einwirkung von Alkohol entstanden und sind in Wasser unlöslich; das ist die Definition dieser Gebilde. Sie können gelegentlich in beschränkter Menge auch in Organen beliebiger normaler Säugethiere und Menschen unter Einwirkung von Alkohol entstehen; falls jedoch ein das Blut irgendwie schädigendes Gift, welches



Fig. 12. Schnitt durch eine unter Alcohol. absolut. gehärtete Portion defibrinirten Blutes von einer nach Vergiftung mit Canadin. sulf. entbluteten Katze. Die rothen Blutkörperchen sind zum Theil zerstört, zum Theil erhalten. Strahlenförmig ausgeschossene Parhämoglobinkrystalle. (Zeiss, Object. A., Ocul. 3.)

keineswegs zu den Blutgiften in engerem Sinne zu gehören braucht, auf den betreffenden Organismus bei Lebzeiten eingewirkt hat, schiessen im Alkohol aus den vorher vielleicht scheinbar intacten Blutkörperchen zahllose solche Krystalle an und gestatten selbst bei sorgfältigster mikroskopischer Untersuchung keinen Schluss darüber, wie das Blut eigentlich im mikroskopischen Bilde aussehen müsste, ja nicht einmal darüber, ob es aus den Gefässen ausgetreten ist oder nicht. Dies gilt namentlich für die Leber. Es muss als ein wesentlicher Fortschritt angesehen werden, dass Prof. Kobert in letzter Zeit in unserem Institute für alle solche Fälle das 24stündige Einlegen solcher Organstücke in 4 %ige Formaldehydkochsalzlösung (letztere 0,75 %ig) eingeführt hat. Legt man die Stücke dann unabgespült in starken Alkohol, so erfolgt keine Gestaltänderung oder Auflösung der Blutkörperchen mehr und man kann dann sicher sein, dass alle im mikroskopischen Bilde sich findenden Veränderungen des Blutes wirklich intravitale Folgen der Vergiftung sind. Beim Canadin sind diese Veränderungen nur insofern

intravital, als ein Theil der Blutkörperchen aufgelöst und ein anderer in seiner Structur gelockert wird. Zum Entstehen von Hämoglobinkrystallen kommt es spontan, d. h. ohne Alkohol nicht; gerade deshalb eben wollte ich, um Nachuntersucher vor ganz falschen Schlüssen zu bewahren, die obigen Auseinandersetzungen und Abbildungen hier bringen. Von den üblichen Versuchsthieren ist die Katze als dasjenige hervorzuheben, dessen Blut am meisten zur Parhämoglobinbildung neigt. Dass das Canadin bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung der Organe Blutveränderungen zeigen würde, war nach der S. 209 besprochenen deletären Einwirkung auf Blutkörperchen im Reagensglas natürlich zu erwarten.

Die Resultate,

welche sich aus meinen Versuchen mit Canadin ergeben, fasse ich im Nachstehenden kurz zusammen:

1. Rothe Blutkörperchen werden durch Canadinsalze extra corpus aufgelöst unter gleichzeitigem theilweisen Uebergang von Oxyhämoglobin in Methämoglobin.

2. Im Thierkörper tritt keine Methämoglobinbildung ein; wohl aber erhöht das Canadin die Disposition des Blutes, unter Einwirkung von Alcohol absolutus Parhämoglobinkrystalle anschiessen zu lassen.

3. Auf niedere thierische Organismen übt das Canadin eine deletäre Wirkung aus.

4. Die elektrische Erregbarkeit des quergestreiften Muskels wird durch Canadin nicht beeinflusst.

5. Am isolirten, in den Williams'schen Apparat eingeschalteten Froschherzen bewirkt Canadin in kleinen Dosen eine Verlangsamung der Herzaction, ohne dabei die Arbeitsleistung des Herzens herabzusetzen. Grosse Dosen führen zu diastolischem Herzstillstand durch Lähmung der Muskulatur und der davon schwer trennbaren excitomotorischen Ganglien.

6. Bei Kaltblütern bewirkt das Canadin kurz andauernde motorische Reizerscheinungen, die in allgemeine Paralyse übergehen.

7. Bei Warmblütern rufen kleine Dosen Canadin ein Stadium der Depression hervor, das bald schwindet und völliger Restitution Platz macht.

8. Grosse Dosen bewirken anfangs psychische und motorische Reizerscheinungen, die nur kurze Zeit andauern und von cerebralen und spinalen Lähmungserscheinungen gefolgt sind.

9. Canadin ruft heftige Darmbewegungen hervor und macht Durchfall.

10. Auf den Uterus übt das Canadin keinen Einfluss aus, wohl aber auf die Föten einen sehr ungünstigen.

11. Der Blutdruck wird durch Canadin im Gegensatz zum Hydrastinin nicht beeinflusst. An der heilsamen Einwirkung des Hydrastisextractes bei Uterusblutungen hat daher das Canadin keinen Antheil.

12. Kleine Dosen Canadin haben keine typische Wirkung auf das Herz, grosse dagegen bewirken Arrhythmie.

13. Die tödtliche Dosis für Katzen beträgt bei intravenöser Einverleibung 0,20—0,25 g pro Kilo Körpergewicht.

14. Der Tod bei Canadinvergiftung erfolgt durch Respirationslähmung.

15. Das Canadin wird zum kleineren Theil unverändert durch den Darm ausgeschieden. Der grössere Theil wird im Organismus gespalten; das eine Spaltungsproduct, die Oxalsäure, wird durch den Harn eliminirt.

Dritter Theil.

Verzeichniss der Literatur.

(Die mit * bezeichneten Schriften haben im Text keine Berücksichtigung finden können, da sie mir weder im Original, noch in einem ausführlichen und zuverlässigen Referat vorgelegen haben. Für die Richtigkeit der sub Nr. 110, 129 (b), 152 und 157 citirten Literaturangaben, die ich aus dem im Allgemeinen sehr fehlerhaften Literaturverzeichniss von Archangelsky entnommen habe, vermag ich nicht einzutreten, da mir die Schriften nicht zugänglich waren.

I. Botanisch-pharmakognostischer Theil.

1. Bentley and Trimen*, Medicinal Plants. London 1875.
2. Boehm, R., Lehrbuch der Arzneiverordnungslehre 1891, II. Aufl.
3. Brunton, T. Lauder, Text-book of pharmacology therapeutics and materia medica. Adapted to the United States by Francis H. Williams.
4. Flückiger, F. N., Pharmakognosie des Pflanzenreichs. II. Aufl. Berlin 1891.
5. Hager, Herm., Handbuch der pharmaceutischen Praxis Bd. III, p. 552.
6. Husemann, Th., Die Pflanzenstoffe etc. II. Aufl. Berlin 1882.
Derselbe, Arzneimittellehre. III. Aufl. 1892.
7. Kremel, Notizen zur Prüfung der Arzneimittel. Wien 1889, p. 105.
8. Lewin, L., Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Berlin 1893, p. 695.
9. Linné, Species plantarum. 1754.
10. Lloyd, J. U., Amer. Pharm. Assoc. 1878. Ref.: Arch. f. Pharmacie **15**, 560.
Derselbe, Journ. of the chemical Society 1880, **38**, 170.
11. Lloyd, J. U. and C. G., Drugs and Medicines of North-America. Cincinnati 1884—85, Nr. 1—4. Auch: Pharm. Rundschau. N. Y. 1884, p. 233.
12. Mohr, C., Pharm. Rundschau 1890, p. 243 und 275.
13. Papst, G., Köhler's Medicinalpflanzen. Atlas zur Ph. germ. etc. Bd. II, p. 180.
14. Rafinesque*, Medical Flora of the United States 1828, Vol. I, p. 253.
15. Reil, Materia medica der reinen chem. Pflanzenstoffe. Berlin 1857, p. 69.
16. Simonsohn, Amer. Drugg. May 1885.
17. Wittstein, G. C., Etymol.-botan. Handwörterbuch. II. Aufl. Erlangen 1856.
Derselbe, Ueber das Vorkommen von Berberin in einer ausländischen Berberisart. Buchner's Repert. **86**, 257.
17a. Pohl, Ueber Hydrastis canadensis. Bibliotheca botanica 1894, Heft 29. Mir war nur der Auszug zugängig, welcher sich in Apotheker-Zeitung 1894, Nr. 60, p. 582 findet.
17b. Vogl, Aug., Zeitschr. d. allgem. österr. Ap.-Ver. 1894, Nr. 34, p. 805.

II. Chemischer Theil.

18. Beach*, Amer. Pharm. Journ. **48**, 306.
19. Beilstein, Handbuch der organ. Chemie Bd. II, 1883, p. 1902.

20. Boedeker, Carl, Ueber die Verbindung der Pflanzenstoffe im Allgemeinen nebst einer speciellen Betrachtung einiger Stoffe aus der Familiengruppe der Cocculineen. Inaug.-Dissert. Göttingen 1848. Auch: Ann. Chem. Pharm. **69**, 37. Ref.: Schmidt's Jahrb. **68**, 358.

21. Brandes, R.*, Dessen Archiv **2**, 29. Auch: Schweigger-Seidel's Journ. f. Physik und Chemie 1824, **42**, 467.

22. Buchner, Dessen Repertorium **24**, 251 (Nachtrag p. 304); **37**, 418; **52**, 1; **67**, 86. (Vortrag in der Versammlung der deutschen Naturforscher und Aerzte in Stuttgart, 24. Sept. 1834. — Ref.: Schmidt's Jahrb. **5**, 143).

23. Buchner, J. A. und Herberger, J. E.*, Repert. **36**, 1.

24. Burt, J. C., Amer. Journ. of Pharm. 1875, **47**, 481. Ref.: Arch. f. Pharmacie 1876, **209**, 281.

25. Chevallier et Pelletan, Journ. chim. med. **2**, 314.

26. Court, Joseph, Beitrag zur Kenntniss des Berberins. Inaug.-Dissert. Freiburg 1883 (citirt nach Deichmann).

27. Deichmann, L., Ueber die Alkaloide des Rhizoms von Hydrastis canadensis. Inaug.-Dissert. Rostock 1892.

28. Dormeyer, C.*, Inaug.-Dissert. Berlin 1892.

29. Dragendorff, G., Die gerichtlich-chemische Ermittelung von Giften etc. III. Aufl. Göttingen 1888, p. 203.

30. Durand, Alfred, A. B., Amer. Journ. of Pharm. 1851, **23**, 112. Ref.: Arch. f. Pharm. 1884, Bd. 22, Nr. 23.

31. Eschert, P.*, Inaug.-Dissert. Berlin 1892.

32. Eykmann, Recueil des trav. chim. des Pays-Bas 1886, **5**, 290.

33. Fleitmann, Ann. Chem. Pharm. von Wöhler und Liebig **59**, 160. Auch: Chemical Gazette 1847, p. 129.

34. Fresenius*, Zeitschrift für analyt. Chem. 1885, p. 160.
Derselbe, Ibidem 1887, p. 645.

35. Freund, M. und Will, W., Ueber einige in der Wurzel von Hydrastis canadensis enthaltene Pflanzenstoffe. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1886, **19**, 2797.
Dieselben, Zur Kenntniss des Hydrastins. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1887, **20**, 88 und 2400.

36. Freund, M., Zur Kenntniss des Hydrastins. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1889, **22**, 456, 1156, 2239.
Derselbe, Untersuchungen über das Hydrastin. Ber. d. pharm. Ges. Berlin 1891, **1**, 316.
Derselbe, Zur Prüfung des Hydrastinum hydrochloricum. Pharm. Ztg. 1892, **37**, Nr. 34, p. 269.
Derselbe, Beiträge zur Kenntniss des Hydrastins. Liebig's Annal. d. Chem. **271**, 311.

37. Fürth, H.*, Wiener Monatsheft. Chem. **2**, 416.

38. Gastell*, Schweizer Wochenschrift f. Pharm. 1865, p. 67. Auch: Jahresbericht über d. Fortschr. d. ges. Pharm. 1865, p. 73.

39. Hale, A. K., Amer. Journ. of Pharm. 1873, p. 248. Ref.: Arch. f. Pharm. 1884, **4**, 379.

40. Heim, Max, Zur Kenntniss des Hydrastins. Ueber die Einwirkung von Ammoniak und Aminen auf alkylirte Hydrastine. Inaug.-Dissert. Berlin 1891. Ref.: Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 2897.

41. Henry, L.*, Ann. Chem. Pharm. **115**, 132.

42. v. Hirschhausen, L., Beiträge zur forensischen Chemie der wichtigeren Berberideenalkaloide. Inaug.-Dissert. Dorpat 1884.

43. Hlasiwetz und v. Gilm*, Annal. Chem. Pharm. **115**, 45.
Dieselben*, Ibidem **122**, 256.
Dieselben*, Ibidem Suppl. II, p. 191.
Dieselben, Wiener Academ. Ber. **49**, 1.

44. Hüttenschmidt, G. F., Dissertatio sistens analysin chemicam corticis Geoffroyae jamaicensis, nec non Geoffroyae surinamensis. Inaug.-Dissert. Heidelberg 1824. Ref.: Hänle u. Geiger, Magazin für Pharmacie etc. Karlsruhe 1824, 251, 283. Vergl. auch: Arch. d. Pharm. des Apothekervereins im nördlichen Deutschland **225**, 841.

45. Kemp, Repert. Pharm. **73**, 118. Auch: Chemical Gazette 1847, p. 209. Ref.: Jahresbericht über die Fortschritte der Chemie u. Mineralogie 1847—48, p. 636.

46. Kerstein, Wilhelm, Beiträge zur Kenntniss des Hydrastins. Inaug.-Dissert. Halle 1889. Ref.: Arch. d. Pharm. d. Apothekervereins 1890, **228**, 52.
47. Klunge*, Jahresber. Pharm. 1875, p. 360.
48. Kraut*, Gmelin's Handbuch **7**, p. 1934.
49. Lachmann, Siegbert*, Beiträge zur Kenntniss des Hydrastins. Inaug.-Dissert. Berlin 1890.
50. Lerchen, Hermann, Amer. Journ. of Pharm. 1878, **50**, 470.
51. Lyons, A. B., Drug. Circ. 1886, p. 59. Auch: Chem. Drugg. 1886, p. 250. Ref.: Farbenreactionen des Berberins, Arch. f. Pharm. 1886, **24**, 768 und Reactionen des Hydrastins, Arch. f. Pharm. 1886, **24**, 634.
52. Maclagan, D.*, Pharm. Centralbl. 1844, **1**, 68.
53. Mahla, F., Amer. Journ. of Sciences and Arts. Jan. 1862. Auch: Silliman's Amer. Journ. Pharm. 1863, **36**, 57. Ref.: Chem. Centralbl. 1863 und Journ. prakt. Chem. **91**, 248.
54. Marfori, P.*, Annali di Chim. e Farm. (Einige chemische Untersuchungen über Berberin.) 1888, Ser. IV, Vol. VIII.
55. Martens, Stas et de Koninck*, Rapports sur la berbérine et ses sels. Bulletins de l'Académie royale de Bruxelles. Ser. II, Tom. VII, p. 503.
56. Merck-Darmstadt, Bericht über das Jahr 1892, p. 21, 32, 47.
57. Neppach*, Amer. Journ. Pharm. **50** (4), 373.
58. Pöhl, A. W., Mittheilungen über neuere Arzneimittel. Wratsch Jahrg. **5**, 1884, Nr. 47, p. 798.
59. Perrins, J. Dyson, Lond. Pharm. Journ. 1862, p. 546, 567. Ref.: Chem. Centralbl. 1862, p. 890.
Derselbe*, Ann. Chem. Pharm. **83**, 276.
Derselbe, Ibidem Suppl. **2**, 171.
Derselbe*, Journ. of Chem. Society 1863.
Derselbe*, N. Jahrb. Pharm. **18**, 143.
60. Philips, Alfred, Beiträge zur Kenntniss des Hydrastins. Inaug.-Dissert. Berlin 1891. Ref.: Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 2910.
61. Polex, G.*, Brandes' Arch. d. Pharm. **56**, 265 (1836). Auch: Pharm. Centralblatt 1836, p. 561.
62. Power, Frederik B., Pharm. Record, 10. Sept. 1884. Auch: Deutsch-amerik. Apothekerzeitung 1884, **5**, 404. — Arch. d. Pharm. 1884, p. 910. Pharm. Centralbl. 1884, **15**, 938.
Derselbe, Proced. of the americ. Pharm. Assoc. 1884, p. 448—456. Ref.: Jahresber. über die Fortschr. d. Chem. 1883—84, p. 355.
Derselbe, Ibidem 1886, p. 429.
Derselbe, Contribut. from the Depart. of Pharmacy 1885, p. 55—61. Auch: Lond. Pharm. Journ. 1886, p. 1092. Ref.: Arch. f. Pharm. 1886, **24**, 861.
Derselbe*, Ueber das dritte Alkaloid der Hydrastiswurzel. Pharm. Rundschau 1891, p. 262.
63. Procter, W.*, Chem. News **9**, 112.
64. Rosenberg, Albert, Beiträge zur Kenntniss des Hydrastins. Inaug.-Dissert. Berlin 1890. Ref.: Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 404.
65. Schaffner, L.*, Zur Kenntniss des Berberins, Jahrb. f. prakt. Pharmacie **12**, 281. Auch: Pharm. Centralbl. 1846, p. 718.
66. Schilbach, C.*, Beiträge zur Kenntniss des Berberins. Inaug.-Dissert. Marburg 1886.
67. Schmidt und Schilbach, Ueber die Berberisalkaloide. Arch. f. Pharm. 1887, **25**, **141**, 155, 164.
68. Schmidt, E., Ueber Berberisalkaloide. Arch. f. Pharm. 1888, **26**, 329, 346.
Derselbe, Ausführl. Lehrb. der pharmaceut. Chem. II. Aufl. 1890, Bd. II, p. 1167.
Derselbe, Pharm. Centralhalle 1891, **32**, 607.
Derselbe, Archiv der Pharmacie Bd. **232**, 1894, Heft 2; Sonderabdruck.
69. Schreiber, Hermann*, Beitrag zur Kenntniss des Berberins und des Hydroberberins. Inaug.-Dissert. Marburg 1888.
70. Stenhouse*, Pharm. Journ. Trans. **14**, 455.
Derselbe*, Ueber eine gelbe Rinde von Abeocouta in Westafrika. Ann. Chem. Pharm. 1885, **95**, 108.
Derselbe*, Ann. Chem. Pharm. **129**, 26.
Derselbe*, Chem. Soc. Qu. J. (2), **5**, 187.
71. Stubbe*, Arch. f. Pharm. 1890, p. 617.

71a. Thompson, F. A., Zur Bestimmung der in den Hydrastispräparaten enthaltenen Alkaloiden. Amer. Journ. of Pharm. Vol. **65**, 1893, p. 370. Ref. in Chem. Ztg. 1893.
72. Thauss, A.*, Inaug.-Dissert. Berlin 1892.
73. Tilley, T. G.*, Annal. der Chem. und Pharm. **55**, 105.
74. Vitali, Dioscoride, L'Orosi 1891, **12**, 405. Ref.: Ueber neue Farbenreactionen des Hydrastins und dessen zoochemischen und chemischtoxikologischen Nachweis. Apothekerzeitung 1892, **62**, Beibl. p. 60.
75. Weidel, H., Ber. d. deutsch. chem. Ges. **11**, 488; **12**, 410.
76. Wilhelm, Friedr., Beiträge zur Kenntniss des Hydrastins. Inaug.-Dissert. Erlangen 1888. Auch: Arch. f. Pharm. 1888, **26**, 329, 346.
77. Wöhler, Berberin in der Colombowurzel. Annal. der Chem. und Pharm. **66**, 384 (1848).
78. Wrampelmeyer*, Arch. Pharm. **15** (3), 266.

III. Pharmakologischer Theil.

a) Hydrastis canadensis.

79. Fellner, Leopold, Die physiologische Wirkung der Hydrastis canadensis. (Vorläufige Mittheilung.) Centralbl. für die med. Wissenschaften 1884, **12**, Nr. 24, p. 417.
Derselbe, Die physiologische Wirkung einiger Präparate der Hydrastis canadensis (Golden Seal). Wiener med. Jahrb. 1885, p. 350.
80. Shiwopiszeff, N. A., Materialien zur Kenntniss des Rhizoms von Hydrastis canadensis in pharmakognostischer, klinischer und pharmakologischer Hinsicht. Inaug.-Dissert. Moskau 1887.
80a. Mokejew, A. N., Ueber die Wirkung des Extractum fluidum Hydrastis canadensis auf den Blutdruck und die Thätigkeit der Drüsen. Inaug.-Dissert. St. Petersburg 1893.

b) Berberin.

81. Berg, Carl Ernst, De nonnullarum materiarum in urinam transitu. Inaug.-Dissert. Dorpat 1858.
82. Curci, Antonio, Richerche sperimentali sull' azione biologica della berberina. Il Raccoglitore Medico. Messina 1879, 10—20 Luglio, p. 3. (Ref.: Virchow-Hirsch, Jahresber. 1880, I, p. 479.)
Derselbe, Il Raccoglitore Medico 1880, p. 333, 373, 437, 485, 533. (Ref.: Virchow-Hirsch, Jahresber. 1881, I, p. 447.)
Derselbe*, Annali di Chim. e Farmac. 1886, Ser. IV, Vol. IV.
83. Falck, C. Ph., Mittheilungen über die Wirkung des Columbins und Berberins. Deutsche Klinik 1854, p. 150, 161.
84. Guenste, Fr. Wilh., De Columbino et Berberino observationes. Marburg 1851.
85. Jablonowski, Jul., De Santonini, Berberini, Arbutini, citratis ferrici intra organismum humanum rationibus. Inaug.-Dissert. Dorpat 1858.
86. Koch, L., Buchner's Repert. **55**, 51; **58**, 32. Ref.: Schmidt's Jahrb. **11**, 19; **14**, 284.
87. Köhler, Julius, Ueber das Berberin. Inaug.-Dissert. Berlin 1883.
88. Kothe, Carl, Berberin und Columbin, zwei pharmakologische Monographien. Inaug.-Dissert. Marburg 1862.
89. Macchiavelli, Ann. univ. 1870. Sett. p. 620. (Citirt nach Husemann.)
90. Marfori, Pio*, Annali di Chim. e Farmac. 1888, Ser. IV, Vol. VIII.
Derselbe, Richerche farmacologiche sull' Idrastina, sulla Berberina e su alcuni loro derivati. Bull. dell. Scienze mediche di Bologna. Ser. VI, Vol. XXIV. Auch: Arch. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie 1890, **27**, 161.
91. Schurinoff, M. A., Materialien zur Pharmakologie des Berberins, eines Alkaloides aus der Hydrastis canadensis. Inaug.-Dissert. St. Petersburg 1885.
92. Wibmer*, Die Wirkung der Arzneimittel und Gifte im gesunden thierischen Körper. München 1831, p. 411.

c) Hydrastin und Hydrastinin.

93. Archangelsky, P. J., Materialien zur Pharmakologie des Hydrastinins. Inaug.-Dissert. St. Petersburg 1891.
94. Bartholow, Lloyds: Drugs and Medicines of North-America 1884—85, Vol. I, p. 156. Referirt nach Mays: Therap. Gazette 1886, p. 290.
95. Cerna, David, A physiological and therapeutic study of Hydrastis canadensis. Therap. Gazette, May 15, 1891, p. 289, 361.
96. Falk, Edm., Ueber Hydrastinin und dessen Anwendung bei Uterusblutungen. Therap. Monatsh. 1890, Nr. 1, p. 19. Auch: Arch. f. Gynäkol. Bd. **37**, Heft 2.
Derselbe, Hydrastin und Hydrastinin. Virchow's Archiv **119**, 399.
97. Kiseleff, W. G., Zur Frage der experimentellen Epilepsie. Inaug.-Dissert. St. Petersburg 1892. Auch: Wratsch 1892, Nr. 20.
98. Marfori, Pio, Richerche farmacologiche sull' Idrastina, sulla Berberina e su alcuni loro derivati. Bull. delle Scienze mediche di Bologna Ser. VI, Vol. XXIV. Auch: Pharmakologische Untersuchungen über Hydrastin, Berberin und einige Derivate derselben. Arch. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie 1890, **27**, 161.
99. Mays, Thos. J., The physiological and therapeutic action of Hydrastine. The therap. Gazette 1886, May 15, p. 294. Journ. of Physiology 1886, VII, 6. Auch: Schmidt's Jahrb. Bd. **213**, 1887, p. 28.
100. Pellacani, P., a) Boll. d. Accad. di Genova 1886, **2**, 148—154. — b) Sopra alcune proprietà fisiologiche e terapeutiche dell' idrastina. Seconda communicazione fatta alla r. Accad. di medicina. Genova 1886, **7**, p. 8. (Repr. from. Bolletino della, r. Accad. di Genova.) Ref.: Virchow-Hirsch, Arch. 1887, I, p. 428.
101. Rutherford, William, A report on the biliary secretion of the dog, with reference to the action of cholagogues. The British Med. Journ. 1879, I, p. 31.
102. Serdzeff, K., Die pharmakologische Wirkung des Hydrastin auf den Circulationsapparat und den Uterus. Inaug.-Dissert. Moskau 1890.
103. Slavatinsky, A. J., Ueber die pharmakologische Wirkung des Hydrastin. Inaug.-Dissert. St. Petersburg 1886.
104. Trovati, G., Influenza dell' hydrastis dell' ergotina e dell' hamamelis virginica sul circolo pulmonare. Riv. clin. Milano 1888, **27**, 169—202.

d) Hydrohydrastinin.

104a. Kramm, William, Ueber die physiologische Wirkung des Hydrohydrastininum hydrochloricum. Inaug.-Dissert. Berlin 1893.

IV. Therapeutischer Theil.

a) Hydrastis canadensis.

104b. Altamirano, F., Therap. Gaz. 15. Sept. 1894 (Vergleich mit Montanoa).
105. Ananoff, J. S., Wratsch, Jahrg. 7, 1886, Nr. 17, p. 308.
106. Auld, A. G.*, The Lancet 1885, p. 885.
107. Bartholow, Materia Medica and Therapeutics ed. 5, 1887.
108. Barton, Collections for an essay towards a Materia Medica of the United States. Part. I, p. 9; Part. III, p. 13—14 (1798 und 1804). (Citirt nach Cerna).
109. Beach, American Practice of Medicine 1883. (Citirt nach Cerna.)
110. Bixhey, A. W.*, The British Med. Journ. 1883, p. 1236.
111. Blesch, Ohio Medical Record, Columbus 1877—78, Vol. II, p. 205. (Citirt nach Cerna.)
112. Boettrich, Therapeutische Mittheilungen über Hydrastis canadensis. Therap. Monatshefte 1889, p. 123.
113. Bordi, L.*, Azione fisiologica e terapeutica dell' estratto di Hydrastis canadensis e del cloridrato di idrastina sull' utero. Bollet. delle Scienze med. Bologna 1892, fasc. 12, p. 717.

114. Bossi, La Méd. modern. 1891. — Allgem. med. Central-Ztg. 1891, Nr. 97. Referirt nach Excerpta medica I, p. 116.
115. Bredin, London. Lancet 1872, Vol. I, p. 382.
116. Cabanes, Revue générale de clinique et thérapeutique. 2. Mai 1889, p. 745. Auch: Thése de Paris 1889.
117. Chrobak, R., Beiträge zur operativen Therapie der Uterusmyome. Wiener med. Blätter 1884, Nr. 24, p. 736.
Derselbe, Ueber die gynäkologische Anwendung der Hydrastis canadensis. Wiener med. Blätter 1886, p. 833.
118. Cruse, Hydrastis canadensis bei Nachtschweissen der Phthisiker. Internationale klin. Rundschau, 7. Juni 1891. Auch: Berliner klin. Wochenschrift 1881, Nr. 22. Ref.: Therap. Monatsh. p. 414. (Citirt nach dem Refer. Therap. Gazette 1891, Vol. 15, 604.)
119. Dunglison, Medical Dictionary 1852, p. 450. (Citirt nach Cerna.)
120. Egasse et Debierre*, Hydrastis canadensis. Les nouveaux remèdes 1885, Nr. 12.
121. Egasse, E.*, L'hydrastis canadensis. Bullet. génér. de thérap. 1892, Nr. 26 et 28.
122. Espt, van der, Journ. de Méd. Chir. et Pharmacol. Bruxelles 1872, p. 324. (Citirt nach Cerna.)
123. Fedorow, Therap. Monatsh. 1892, p. 564.
124. Fellner, L., Praktische Erfahrungen über die Hydrastis canadensis (Golden Seal). Wiener med. Wochenschrift **36**, 1886, p. 29—31. Referat in Schmidt's Jahrb.
125. Felsenburg, Wiener med. Blätter 1888, Nr. 48.
126. Freeman, Z. and Newton, Eclectic. Med. Journ. Ser. III, Vol. II, 1854.
127. Fuchs, J. M., Zur Anwendung der Hydrastis canadensis. Wiener med. Blätter 1887, Nr. 43, p. 1359.
128. Glatter, A., Ueber medicamentöse Einwirkung auf die Menstruation. Wiener med. Blätter 1889, Nr. 36, p. 566.
129. Gordon. a) Chicago Medical Journal and Examiner. Aug. 1877, p. 142. (Citirt nach Cerna.)
Derselbe*. b) Diction. encyclop. de sc. med. Paris 1888, 4. S., XIV, 543—546.
130. Hale, A. K., siehe bei Lloyd, Drugs and Medicines of North-America 1884—85, Vol. I, p. 161.
131. Heitzmann, J., Hydrastis canadensis in der Gynäkologie. Wiener Zeitschrift f. Therap. 1884, Nr. 16 u. 17, p. 121 u. 129.
132. Howard, Improved System of Botanic. Medicine. 1832, p. 327. (Citirt nach Cerna.)
133. Jermans*, Ueber Hydrastis canadensis. Berlin 1886, p. 30.
134. Jordan, F.*, Der Heilwerth des Extr. Hydrastis canad. fluid. bei Dysmenorrhöe. Pest. med.-chir. Presse 1889, **25**, 893.
135. King, J.*, siehe bei Lloyd, Drugs and Medicines of North-America 1884—85, Vol. I, p. 169.
136. Koeniger, Hamamelis und Hydrastis bei Lungenblutungen. Therap. Monatshefte 1888, p. 505.
137. Kost, Element of Materia Medica and Therapeutics. (Citirt nach Cerna.)
138. Kurz, Edg., Hydrastis canadensis in der gynäkologischen Praxis. Memorabilien, Heilbr. 1884, **29**, Nr. 3, p. 271.
139. Langgaard, A., Hydrastis canadensis. Deutsche med. Wochenschr. **13**, 1887, p. 47.
140. Lewin, L., Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Berlin 1893, p. 695.
141. Lewis, American. Journ. of Pharmacy 1834, p. 201. (Citirt nach Cerna.)
142. Macauliffe, Ohio Medical Recorder 1872, Vol. III, p. 23. (Citirt nach Cerna.)
143. Massini, R., Ueber neuere Arzneimittel. Corresp.-Blatt für Schweizer Aerzte. 15. Aug. 1885.
144. Mendes de Leon, M. A., Medicamentöse Therapie bei Uterusblutungen. Arch. f. Gynäk. **26**, 1885, p. 147.
145. Miller, College Journal of Medical Scienze 1858, Vol. III, p. 485. (Citirt nach Cerna.)
145a. Olszewski, Ueber die Verwendung des Hydrastisextractes gegen Schweisse. Wiener med. Blätter 1893, Nr. 14. Ref. im Aerztlichen Centralanzeiger 1894, Nr. 6.
146. Pallin, Thèse. Stockholm 1887, p. 44.

147. Palmer, Judson, Hydrastis canadensis bei Phthise. Revue de thér. 1891. Ref.: Med.-chir. Rundsch. 1892, p. 5.
148. Payne, London, Lancet 1872, Vol. I, p. 282. (Citirt nach Cerna.)
149. Pöhl, A. W., Mittheilungen über neuere Arzneimittel. Wratsch Jahrg. 5, 1884, Nr. 49.
150. Rafinesque, Medical Flora of the United States 1828, Vol. I, p. 253—254. (Citirt nach Cerna.)
151. Rutherford, H. F., The treatment of haemorrhage in fibromyomata by hydrastis canadensis. Brith. Medic. Journ. 1888, Vol. II, p. 123.
152. Sablons*, L'hydrastis canadensis. Les nouvelles médicales 1890.
153. Sanborn*, Medical Botany 1835, p. 63.
154. Schatz, Ueber gynäkol. Medication. Arch. f. Gynäkol. **22**, 1883, p. 135.
Derselbe, Ueber die Anwendung von Hydrastis canadensis in der Gynäkologie. Centralblatt f. Gynäk. 7, 1883, Nr. 43, p. 686.
Derselbe, Hydrastis canadensis ist (beim Menschen) kein Wehenmittel. Berl. klin. Wochenschr. **23**, 1886, Nr. 19, p. 301.
155. Schauta, Fr., Die gynäkologische Anwendung der Hydrastis canadensis. Wiener med. Blätter 1886, Nr. 9, p. 833—835.
156. Schmidt, Vinc., Ein Fall von Myoma uteri mit Hydrastis canadensis behandelt. Prager med. Wochenschrift 1888, Nr. 42. Ref.: Therap. Monatshefte 1888, p. 40.
157. Schumacher*, The Lancet 1885, July 87.
158. Scudder*, siehe bei Lloyd, Drugs and Medicines of North-America 1884—85, Vol. I, p. 169.
159. Shiwopiszeff, N. A., a) Medicinskoje Obosrenje 1885, Nr. 14. b) Materialien etc. cf. Nr. 80.
160. Shoemaker, J. V., Med. Bull. 1885, 7, 154. Auch: Lloyd, Drugs and Medicines of North-America 1884—85, Vol. I, p. 177—181.
161. Thomson, Thomsonian Recorder 1833, p. 398. (Citirt nach Cerna.)
162. Torggler, Franz, Casuistische Beiträge zur Einleitung der künstlichen Frühgeburt. Wiener allgem. med. Ztg. 1886, Nr. 12—16.
163. Veit, J., Hydrastis canadensis in der gynäkologischen Therapie. Therap. Monatsh. 1887, p. 9.
164. Walther, J.*, The Lancet 1886, Nov., p. 980.
165. Winckel, Lehrbuch der Frauenkrankheiten 1886, p. 491.
166. Woltering, Ueber Hydrastis canadensis. Allgem. med. Central-Ztg. 1886, Nr. 47. (Citirt nach Marfori.)

b) Hydrastin und Hydrastin n.

167. Abel, Karl, Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen. Berl. klin. Wochenschrift 1892, Nr. 3, p. 47.
168. Baumm, P., Hydrastinin in der dritten Geburtsperiode. (I. Bericht über das Hydrastinin aus der Provinzial-Hebammen-Lehranstalt zu Oppeln.) Therap. Monatsh. 1891, Nr. 12, p. 608.
168a. Binz, C., Vorlesungen über Pharmakologie. II. Aufl. Berlin 1891, p. 244.
169. Burnett, Charles H., Hydrastis with Boric Acid in the Treatment of Otorrhoea. The Policlinic, 15. Dec. 1885, p. 86. (Citirt nach Cerna.)
170. Czempin, A., Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen. Centralbl. f. Gynäkol. 1891, Nr. 45.
171. Emanuel, Ueber die Anwendung des Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen. Therap. Monatsh. 1891, p. 613.
172. Faber, II. Bericht über die Wirkung des Hydrastinin aus der Provinzial-Hebammen-Lehranstalt zu Oppeln. Therap. Monatsh. 1892, Nr. 7, p. 332.
173. Falk, Edm., Ueber Hydrastinin und dessen Anwendung bei Uterusblutungen. Therap. Monatsh. 1890, p. 19.
Derselbe, Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen. Arch. f. Gynäkol. 1890, Bd. 37, Nr. 2, p. 295.
Derselbe, Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen. Centralbl. f. Gynäkol. 1891, Nr. 49.
174. Gottschalk, Sigmund*. Centralbl. f. Gynäkol. 1891, Nr. 49.
Derselbe, Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen. Therap. Monatsh. 1892, p. 232.

174a. Kallmorgen, Ueber Dauererfolge der Hydrastininbehandlung bei Gebärmutterblutungen. Zeitschr. f. Geburtshülfe und Gynäkol., Bd. **29**, 1894.
175. Hausmann, Med. chir. Rundsch. 1892, Heft 22. Ref.: Therap. Monatsh. 1892, p. 682.
176. Landau, L., Centralbl. f. Gynäkol. 1891, p. 1006.
177. Langdon, siehe bei Lloyd, Drugs and Medicines of North-America 1884—85, Vol. I, p. 180.
178. Sattler, Medical News. 31. Jan. 1885. Auch: Lloyd, Drugs and Medicines of North-America 1884—85, Vol. I, p. 173—176. (Citirt nach Cerna.)
179. Strassmann, Paul, Ueber Hydrastinin. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 47, p. 1283.
179a. Soulier, Henri, Traité de thérapeutique et de pharmacologie. Paris 1891, tome second, p. 59.
180. v. Wild, C., Ueber eine unangenehme Nebenwirkung von fortgesetztem Hydrastiningebrauch. Deutsche med. Wochenschr. 1893, Nr. 13, p. 315.
181. Wood, H. and Bache, Fr., United States Dispensatory. Seventeenth Edition. Philadelphia 1894, p. 713.

Nachtrag.

Erst als das Vorstehende bereits im Druck war, ging mir die oben sub Nr. 174a erwähnte Arbeit von Kallmorgen zu, welche deshalb von grossem Werthe ist, weil sie über Patientinnen berichtet, die Jahr und Tag nach einer Hydrastininbehandlung noch weiter beobachtet wurden. Es sei mir daher erlaubt, hier noch kurz darüber zu referiren. Es handelte sich um 86 Fälle aus der gynäkologischen Poliklinik zu Berlin, die 1—2 Monate mit Hydrastininpillen (1 g des salzsauren Salzes in 30 Pillen) behandelt und dann 2 Jahre lang weiter beobachtet wurden. Sobald die Blutung eintrat, wurden 3mal täglich 1 Pille, bei ungenügendem Erfolge 3mal 2 Pillen, in Fällen von typischen Menorrhagien wurden die Pillen schon 2—3 Tage vor dem zu erwartenden Eintritt der Menses verabfolgt. In der intermenstruellen Zeit wurde das Mittel nicht gegeben. Die besten Resultate wurden erzielt bei Blutungen in Folge von Hämatocelen, einfachen Menorrhagien, bei solchen nach Abort und bei Blutungen in Folge von Adnexaerkrankungen. Weniger günstig erwiesen sich Endometritis chron., noch weniger Erfolg war bei Blutungen in der Gravidität und bei Myom zu constatiren. Gegen die Blutungen in Folge von Carcinom leistete das Mittel gar nichts. Somit kann es also gar keinem Zweifel unterliegen, dass das Hydrastinin ein therapeutisch werthvolles Mittel ist, wie dies übrigens auch schon aus dem auf S. 168 von mir gegebenen Rückblick hervorgeht. Der Erfolg besteht in Stillung von Blutungen und kommt nach den von mir angestellten Versuchen durch Gefässcontraction zu Stande; zur Erzeugung von Wehen ist dagegen das Hydrastinin nicht verwerthbar. Berberin, Hydrastin und Canadin vermögen das Hydrastinin nicht zu ersetzen.

III.

Ueber die Wirkungsweise zweier Derivate des Guanidins.

Von

Arthur Jordan aus Reval.

Mit 3 Figuren im Text.

Im Nachstehenden soll über das bisher nie untersuchte Amidoguanidin in pharmakologischer Hinsicht berichtet werden. Seit wir wissen, dass sich Guanidinderivate unter den normalen und pathologischen Stoffwechselproducten des Menschen finden, muss gerade die Untersuchung der stickstoffhaltigen zusammengesetzteren Körper, aus denen sich Guanidin bilden kann, vom biologischen Standpunkte aus von Interesse sein.

In rascher Aufeinanderfolge brachte die Literatur der siebziger Jahre mehrere Arbeiten, welche sich mit den Wirkungen des Guanidins auf den Thierkörper beschäftigen. Nach dieser Zeit schwand, wie es scheint, das Interesse für diesen Stoff aber wieder. Erst in neuerer Zeit, seit sich Dr. Thiele[1]) in Halle mit der Darstellung des Amidoguanidins und des Benzalamidoguanidins beschäftigt hat, wurde es wünschenswerth auch wieder neue Versuche pharmakologischer Art anzustellen und das Guanidin mit diesen beiden neuen Substanzen zu vergleichen. Dieses wurde durch die Liebenswürdigkeit des genannten Chemikers ermöglicht, der diese beiden Derivate des Guanidins dem hiesigen pharmakologischen Institute darbrachte und ferner auch durch die Badische Anilin- und Sodafabrik,

---

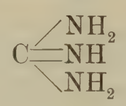
[1]) Die Arbeit des Herrn Dr. Thiele, welche in verkürzter Form auf der Naturforscherversammlung zu Halle 1891 zum Vortrag kam, war, als die nachstehende Arbeit als Dissertation erschien, weder in dieser verkürzten Form (d. h. im officiellen Bericht über diese Versammlung), noch in der ausführlichen Form (Habilitationsschrift) erschienen, so dass sie von mir gar nicht berücksichtigt werden konnte. (Der Herausgeber erlaubt sich nachträglich an passender Stelle kurze Notizen aus der Arbeit des mittlerweile zum Professor in München beförderten Herrn Thiele einzufügen. Dieselbe findet sich in Liebig's Annalen der Chemie Bd. **270**, 1892.)

welche eine Portion Amidoguanidin demselben Institute schenkte. Beiden Gebern sei hierdurch bestens gedankt. Das Guanidin habe ich nur verhältnissmässig wenig in den Kreis meiner Untersuchungen hineingezogen; ich habe mich im Allgemeinen darauf beschränkt, die Wirkungen desselben nach den über dieses Thema erschienenen Arbeiten kurz zusammenzufassen.

I. Chemischer Theil.

1. Ueber Guanidin.

Das Guanidin, dessen chemische Formel CN_3H_5 lautet, ist als ein Harnstoff anzusehen, in welchem O durch die Imidgruppe NH ersetzt ist. Seine Constitution ist demnach



Der Name Guanidin stammt von Guanin und dieser von Guano, dessen wichtigsten Bestandtheil das Guanin bildet. Seine Bildung kann auf verschiedene Weise vor sich gehen. Das Guanidin entsteht nach E. Schmidt[1]) 1. durch Oxydation von Guanin; 2. durch Erhitzen von Jodcyan: CNJ und Ammoniak; 3. durch Erhitzen von Chlorpikrin: $CCl_3(NO_2)$ mit Ammoniak; 4. durch Einwirkung einer alkoholischen Lösung von Cyanamid: $CN.NH_2$ auf Chlorammonium bei 100° C.; 5. bei der Oxydation des Eiweisses durch Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung etc. Gerade der letzten Entstehungsweise wegen hat das Guanidin ein nicht zu unterschätzendes medicinisches Interesse. Es bildet in Wasser und Alkohol leicht lösliche, zerfliessliche, farblose Krystalle. Es ist eine starke, einsäurige Base.

Reactionen. Als eine sehr empfindliche Reaction erweist sich, wie ich bestätigen kann, das von E. Schulze[2]) kürzlich angeführte Nessler'sche Reagens. Es ruft in wässriger Guanidinlösung eine weisse Fällung hervor. Eine Guanidinlösung von der Concentration 1 : 50 000 wird noch leicht getrübt.

Nächstdem ist die Pikrinsäure zu erwähnen. Bereits 1880 wurde sie von Stefano Capranica[3]) als ein für das Guanin höchst charakteristisches Reagens bekannt gemacht; darauf wurde sie von Schneierson[4]) und Jaffe[5]) als ein Reagens auch für Kreatinin erkannt. In jüngster Zeit wird die Pikrinsäure von Emich[6]) als bestes Reagens zur Erkennung des Guanidins und zur angenäherten quantitativen Bestimmung desselben gepriesen und von Prelinger[7])

---

[1]) E. Schmidt, Pharmaceutische Chemie, Bd. II der zweiten Auflage (Braunschweig 1889—1890), p. 674.

[2]) Chem. Ber. Jg. **25**, 1892, p. 661.

[3]) Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. **4**, 1880, p. 233.

[4]) Untersuchungen über eine neue Methode der quantitativen Kreatininbestimmung. Inaug.-Dissert. Königsberg 1886.

[5]) Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. **10**, 1886, p. 391.

[6]) Chemiker-Zeitung Jg. 1891, p. 183. — Wiener Mon. f. Chem. 1891.

[7]) Chemiker-Zeitung Jg. 1892, p. 284.

als allgemeines Reagens für Guanidine empfohlen. In der That kommt es, wie ich nachgeprüft habe, beim Zusammenbringen der Pikrinsäure mit Guanidinlösungen zur Ausscheidung schöner Krystalle. Eine 2 %ige salzsaure Guanidinlösung liefert mit gesättigter, wässriger Pikrinsäurelösung sofort einen gelben, krümlichen Niederschlag, der sich beim Erwärmen auflöst. Beim Erkalten scheiden sich langsam kurze, nadelförmige Krystalle ab, die bei leichter Erschütterung des Reagensgläschens aufwirbeln. Die Krystalle vereinen sich gewöhnlich kreuzweise, werden schwerer und sinken zu Boden. Je schwächer die Guanidinlösung, desto langsamer entwickeln sich die Krystalle und desto weniger lässt sich makro-

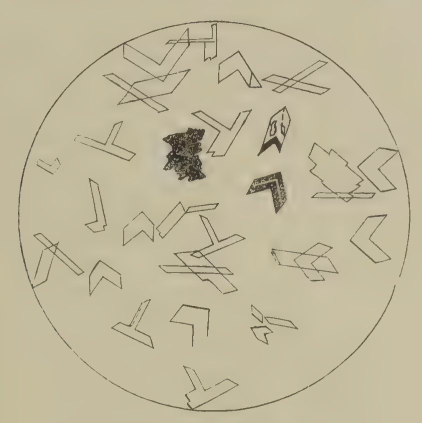


Fig. 13. Guanidinpikrat.

skopisch die Form derselben bestimmen. Bei einer 1 : 1000 verdünnten Guanidinlösung lässt sich noch durch Pikrinsäure eine langsame und spärliche Krystallausscheidung zu Wege bringen. Unter dem Mikroskop präsentiren sich die Guanidinpikrate als tafel-, winkelmass- und linealförmige Krystalle. Siehe Fig. 13.

Drittens bewirkt die Phosphorwolframsäure in 5 %iger Guanidinlösung einen gelblichweissen, dicklichen Niederschlag, der in 1 %iger Lösung als Trübung erscheint.

Ueber eine Reihe sonstiger von mir angestellter Reactionen, durch welche sich aber das Guanidin nicht nachweisen liess, giebt die zu Ende des chemischen Theils mitgetheilte Uebersicht Aufschluss.

2. Ueber Amidoguanidin.

Das Amidoguanidin entsteht durch Einsetzen des Amidocomplexes NH_2 für einen Wasserstoff des Guanidins. Es hat daher folgende Formel:

$$C \begin{cases} NH_2 \\ NH \\ NH\,(NH_2) \end{cases} = CN_3H_4.NH_2.$$

Ueber die Darstellung des salzsauren Amidoguanidins ist bisher nur die Veröffentlichung von Thiele erschienen. Dieselbe benutzt das jüngst der Badischen Anilin- und Sodafabrik patentirte Verfahren der Darstellung des salpetersauren Amidoguanidins durch Reduction des Nitroguanidins [1]). Das Amidoguanidin ist eine starke Base, welche

[1]) Chemiker-Zeitung, Cöthen 1891, Jg. 15, Nr. 97.

in mancher Beziehung an Hydrazin erinnert; wie dieses besitzt es auch gewisse reducirende Eigenschaften. Es bildet mit Säuren neutrale Salze. Das von mir benutzte salzsaure Salz hat die Formel $CH_6 N_4 HCl$. Dasselbe ist ausserordentlich leicht löslich in Wasser, ohne indessen zerfliesslich zu sein; weniger löslich ist es in Alkohol, nach Thiele unlöslich in Aether. Aus Alkohol krystallisirt es in grossen dicken Prismen. Der Schmelzpunkt der ganz reinen Substanz liegt bei 165° C.; Verunreinigungen drücken ihn sehr herab. In Chloroform und in Schwefelkohlenstoff geht das salzsaure Guanidin zum Theil über, in Benzin nicht.

Reactionen. Eine 5%ige Amidoguanidinlösung giebt mit kalt gesättigter Pikrinsäurelösung alsbald einen gelben, krystallinischen Niederschlag, der sich beim Erwärmen auflöst. Mit dem Erkalten kommt es zu einer langsamen, aber deutlichen Ausscheidung von Krystallen, deren Formen sich mit blossem Auge nicht genau bestimmen lassen. Eine 1,5%ige Amidoguanidinlösung gab noch mit Pikrinsäure Ausscheidung von Krystallen, verdünntere Lösungen nicht mehr. Unter dem Mikroskop zeigten sich längliche Gebilde, die sich gleichsam aus einer Reihe übereinandergeschichteter Platten aufbauen, von denen bald die eine mehr vorspringt, bald die andere mehr zurücktritt. Der Länge nach durch-

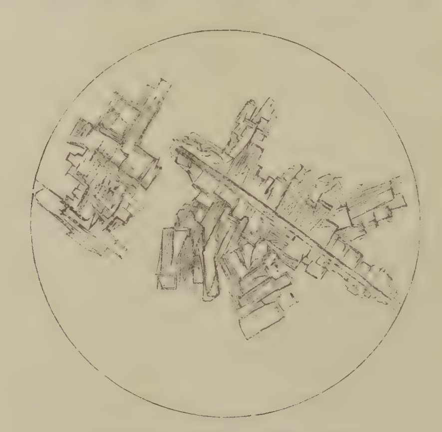


Fig. 14. Amidoguanidinpikrat.

zieht oft die Mitte des Gebildes ein heller, glänzender Stab. Besser als die Erklärungen giebt über die Verhältnisse die Zeichnung Fig. 14 Aufschluss. Die Amidoguanidinpikrate unterscheiden sich, wie man sieht, sehr wesentlich von den Guanidinpikraten.

Mehrprocentige Amidoguanidinlösungen geben ferner mit Phosphorwolframsäure einen gelblichweissen, dicklichen Niederschlag, der sich beim Erwärmen auflöst. Eine 1%ige Lösung wird durch dieses Reagens getrübt.

Vor Allem zeichnet sich aber das Amidoguanidin durch seine reducirenden Eigenschaften aus, welche es manchen Metallverbindungen gegenüber noch in ganz ausserordentlicher Verdünnung äussert.

Am empfindlichsten verhalten sich das Goldnatriumchlorid und Nessler's Reagens, denn selbst noch in einer Verdünnung von 1 : 320 000 gelingt es durch Amidoguanidin, diese Substanzen zu reduciren. Aus Goldnatriumchlorid wird metallisches Gold abgeschieden. Die Reaction mit Nessler's Reagens lässt zwei Stadien unterscheiden; bis zu einer Verdünnung von 1 : 10 000 liefert das Amidoguanidin mit diesem Reagens einen schwarzen Niederschlag, von da an bis zur Concentration von 1 : 320 000 ist derselbe gelbroth. Im ersten Stadium handelt es sich wohl um Abscheidung von reinem Quecksilber, im zweiten dürfte wohl die Reaction, welche Ammoniak mit Nessler's Reagens giebt, eintreten. Die reducirende Einwirkung auf Goldchlorid findet selbst bei saurer Reaction der Mischung statt. Das Gleiche gilt von Platinchlorid, nur dass die Einwirkung

auf letzteres nicht so intensiv ist. Zur Herstellung des Amidoguanidinplatinchlorides muss man sich daher alkoholischer Lösungen bedienen. Im Gegensatz zu Platin und Gold wird salpetersaures Silber nur in alkalischer Lösung stark reducirt. Alle diese Reductionen verlaufen unter Gasentwickelung.

Die Lösung des Kaliumpermanganats wird selbst bei einer Verdünnung des Amidoguanidins von 1 : 260 000 zu Manganoxyd reducirt. Aus einer ammoniakalischen Silbernitratlösung macht Amidoguanidin bis zu einer Verdünnung von 1 : 130 000 das Silber frei.

40 000fach verdünnte Amidoguanidinlösung liefert noch mit Fehling'scher Lösung einen grünen Niederschlag, welcher beim Erwärmen schneller zu Stande kommt.

Endlich reducirt eine Amidoguanidinlösung 1 : 16 000 das Chromsuperoxyd des Kaliumbichromat zu braunem Chromoxyd, wobei noch deutlich Blasen aufsteigen.

Es knüpft sich nun an diese interessanten Befunde die Frage, ob das salzsaure Amidoguanidin an sich reducirende Eigenschaften besitzt, oder ob es diese erst im Contact mit den genannten Reagentien durch Umsetzung erhält. Es ist eine Eigenthümlichkeit fast aller energischen Reductionsmittel, dass sie auch in neutraler Lösung reducirend auf das Hämoglobin des Blutes einwirken; ich erinnere z. B. an das salzsaure Hydrazin. Es war daher von grossem Interesse, salzsaures Amidoguanidin auf Blutlösungen einwirken zu lassen. Ich habe diesen Versuch mehrfach in verschiedener Concentration und mit verschiedenen Blutarten angestellt, aber niemals eine Veränderung des Oxyhämoglobins erhalten. Auf Grund dieser Versuche muss ich es für unwahrscheinlich erklären, dass neutrale Amidoguanidinsalze an sich stark reducirend auf Blut wirken, während dies bei neutralen Hydrazinsalzen wohl der Fall ist.

Das Amidoguanidin zerfällt bei der hydrolytischen Spaltung, wie gefunden worden ist[1]), in Kohlensäure, Ammoniak und Hydrazin. „Diese Spaltung wird z. B. durch Kochen des Amidoguanidins bezw. von dessen Salzen in wässriger Lösung mit Aetzalkalien bewirkt. Ebenso erfolgt die Spaltung auch durch Erhitzen mit Baryt, Strontian, Kalk oder durch Kochen mit Mineralsäuren oder durch Erhitzen mit Wasser unter Druck, mit oder ohne Zusatz alkalischer Mittel, wie z. B. Alkalicarbonate, Ammoniak, Ammoniumcarbonat, alkalische Erden." Die Entstehung des Hydrazins ist für uns Mediciner von grösster Bedeutung, denn sobald dies einmal vorhanden ist, wird es auch physiologisch die bekannten deletären Wirkungen äussern. Zur Prüfung nun, ob das Amidoguanidin in Verbindung mit den früher genannten Metallverbindungen sich unter Hydrazinbildung zersetzt, wurden z. B. mit Kaliumbichromatlösung folgende Versuche angestellt.

Versuch I. Es wird 0,5 g salpetersaure Amidoguanidinlösung mit einem Tropfen der gesättigten Kaliumbichromatlösung versetzt; letzteres wird sofort unter Blasenaufsteigen reducirt. Damit die Reduction vollständig vor sich gehe, bleibt das Gemisch wohlverkorkt über Nacht stehen. Tags darauf wird filtrirt und dann eine Spur Barythydrat zum Filtrat hinzugesetzt, um das überschüssige Chrom fortzuschaffen. Es bildet sich ein Niederschlag, der abfiltrirt wird. Das baryt- und chromfreie Filtrat wird nun der Destillation unterworfen; während dieser Procedur scheidet sich in der zu destillirenden Flüssigkeit ein flockiger Niederschlag ab. Das klare Destillat reagirt ammoniakalisch und reducirt Fehling'sche Lösung, Silbernitrat- und Goldnatriumchloridlösung.

---

[1]) Chemiker-Zeitung, Cöthen 1892, Nr. 97.

Da die Spaltung des Amidoguanidins in diesem Versuch durch Barytgegenwart erklärt werden könnte, wurde ein zweiter ohne letzteres angestellt.

Versuch 2. 1 g salpetersaure Amidoguanidinlösung wurde mit einigen Tropfen Kaliumbichromatlösung aufgestellt, über Nacht stehen gelassen, dann filtrirt und das chromhaltige gelbe Filtrat destillirt. Dabei wird die zu destillirende Flüssigkeit grün und trübe durch Reduction des Chromats. Das farblose Destillat ist ammoniakhaltig, reducirt Fehling'sche Lösung, Silbernitrat- und Goldnatriumchloridlösung.

Dadurch ist bewiesen, dass das Amidoguanidin schon in der Kälte beim Contact mit Kaliumbichromat unter Entwickelung eines Gases zerlegt wird, welches wohl nur CO_2 sein kann. Wird jetzt in saurer oder alkalischer Lösung destillirt, so erhält man ein reducirend wirkendes Destillat von alkalischer Reaction. Nach allem Obigem dürfte dasselbe aus Hydrazin und Ammoniak bestehen. Um mich zu überzeugen, ob auch die in der Kälte ohne Anwendung von Destillation entstehenden Spaltungsproducte des Amidoguanidins wirklich reducirende Eigenschaften besitzen, wurde folgender Versuch unternommen.

Versuch 3. 0,5 g salpetersaure Amidoguanidinlösung wurde mit einigen Tropfen Kaliumbichromatlösung aufgestellt, über Nacht stehen gelassen, dann filtrirt und das chromhaltige, gelbe Filtrat auf reducirende Eigenschaften geprüft. In der That reducirte es Fehling'sche Lösung, Silbernitrat- und Goldnatriumchloridlösung.

Dieser Versuch bestätigt, dass die wässrige Amidoguanidinlösung durch Kaliumbichromatlösung schon in der Kälte gespalten wird und dass erst die dabei entstehenden Spaltungsproducte, von denen nur das Hydrazin in Betracht kommt, reducirend auf Metallsalzlösungen wirken, aber nicht das Amidoguanidin an sich. So wird es verständlich, dass das Amidoguanidin an sich auf Oxyhämoglobin nicht einwirkt; das Blut vermag das Molekül des salzsauren Amidoguanidins eben nicht zu sprengen, während Metallsalze zum Theil selbst in saurer Lösung diese Sprengung auszuführen vermögen.

3. Ueber Benzalamidoguanidin.

Das Benzalamidoguanidin entsteht nach Thiele durch Zusammentritt von Amidoguanidin und Benzaldehyd, wobei H_2O austritt.

$$C\begin{cases}NH_2\\=NH\\NH.NH_2\end{cases} + C_6H_5CHO = H_2O + C\begin{cases}NH_2\\=NH\\NH.N.CH.C_6H_5\end{cases}$$

Ueber die Einzelheiten der Darstellung des salzsauren Benzalamidoguanidins hat Thiele Mittheilungen gemacht. Als substituirtes Hydrazin hat das Amidoguanidin die Fähigkeit, mit Aldehyden unter Wasserabspaltung Verbindungen einzugehen. Setzt man daher Benzaldehyd (und starke Kalilauge) zu, so entsteht sofort ein Niederschlag von glänzenden Blättchen, welche aus der Benzalverbindung bestehen. Diese, das Benzalamidoguanidin, bildet bei 178° schmelzende Blättchen. Dieselben sind mit stark alkalischer Reaction in kaltem Wasser schwer,

in heissem leicht löslich. Die wässrige Lösung wird durch Alkalilauge sowie durch Kochsalz gefällt. Alkohol löst das Benzalamidoguanidin auch in der Kälte sehr leicht, Benzol selbst beim Kochen nur wenig, Chloroform, Aether und Schwefelkohlenstoff etwas. Als starke Base bildet das Benzalamidoguanidin mit den stärksten Säuren neutrale Salze. Wir haben es im Nachstehenden immer mit dem salzsauren Salze zu thun, dem die Formel $C_8H_{10}N_4.HCl + 3H_2O$ zukommt. Es ist leicht löslich in Wasser und Alkohol. Das mir zur Verfügung stehende war ein schneeweisses Krystallmehl, welches frisch stark nach bitteren Mandeln roch; beim Stehen verlor sich allmählig der Geruch.

Reactionen. Mit Pikrinsäure giebt es einen gelben, krystallinischen Niederschlag; die Krystalle werden nach dem Umkrystallisiren deutlicher. Die Reaction ist viel empfindlicher als beim Guanidin und Amidoguanidin, denn die Grenze derselben bildet erst die 50 000 fache Verdünnung des Benzalamidoguanidins. Die in Fig. 15 abgebildeten Krystalle haben unter dem Mikroskop Aehnlichkeit von Tannenzweigen, unterscheiden sich also von den früher erwähnten zwei Pikraten.



Fig. 15. Benzalamidoguanidinpikrat.

Nessler's Reagens ruft einen kanariengelben Niederschlag hervor, der noch bei 80 000 facher Verdünnung als Trübung sichtbar wird.

Phosphorwolframsäure giebt einen bläulichweissen Niederschlag. Die Grenze der Reaction ist 30 000 fache Verdünnung.

Natron wolframicum veranlasst einen bläulichen Niederschlag, der auch noch bei 0,1 %iger Lösung des Benzalamidoguanidins erkennbar ist.

Durch Mayer's Reagens entsteht ein gelber, in nicht zu verdünnten Lösungen sofort erstarrender Niederschlag. Eine Trübung kommt noch in Lösungen des Benzalamidoguanidins zu Stande, welche 1 : 10 000 verdünnt sind.

Sublimat, in gesättigter Lösung, veranlasst einen weissen, klumpigen Niederschlag. Eine Andeutung findet sich noch bei einer 0,75 %igen Lösung unseres Salzes.

Mit Platinchlorid beobachtet man einen gelben, käsigen Niederschlag und zwar tritt derselbe noch bei 0,5 %iger Lösung unseres Salzes ein. Der Niederschlag ist in Alkohol löslich und lässt beim Verdunsten Krystalle sich ausscheiden.

Auffallender Weise nur in geringem Massstabe oder gar nicht hat auch das Benzalamidoguanidin reducirende Eigenschaften. Von meinem Präparate wurde anfangs Goldnatriumchlorid noch von 0,1 %iger, Silbernitrat von 2 %iger, Fehling'sche Lösung von 2 %iger, Kaliumbichromat von 0,25 %iger und Kaliumpermanganat von 0,08 %iger Lösung des Benzalamido-

guanidins reducirt. Diese Wirkungen können aber auf Verunreinigung mit einer Spur Benzalaldehyd beruht haben, denn beim Liegen an der Luft verlor sich der Bittermandelgeruch und die reducirenden Eigenschaften wurden immer schwächer. Thiele erwähnt von reducirenden Eigenschaften gar nichts.

Die wässrige Lösung der Neutralsalze des Benzalamidoguanidins fällt die Salze wohl aller Schwermetalle und der Thonerde; ich habe jedoch die Stärke dieser Reactionen nicht alle geprüft.

Uebersicht.

In welcher Verdünnung sind die salzsauren Salze des Guanidin, des Amidoguanidin und des Benzalamidoguanidin eben noch nachweisbar?

Reagentien	Guanidin	Amido-guanidin	Benzalamido-guanidin
Pikrinsäure	1 : 1000	1 : 75	1 : 50 000
Nessler's Reagens	1 : 50 000	1 : 320 000	1 : 80 000
Phosphorwolframsäure	1 : 200	1 : 100	1 : 30 000
Natriumwolframat	Gar nicht	Gar nicht	1 : 1000
Mayer's Reagens	„	„	1 : 10 000
Goldnatriumchlorid	„	1 : 320 000	1 : 1000
Kaliumpermanganat	„	1 : 260 000	1 : 8000
Silbernitrat	„	1 : 130 000	1 : 50
Fehling'sche Lösung	„	1 : 40 000	1 : 50
Kaliumbichromat	„	1 : 16 000	1 : 400
Quecksilberchlorid	„	Gar nicht	1 : 133
Platinchlorid	„	„	1 : 200

II. Physiologisch-chemischer Theil.

Zur Entscheidung der wichtigen Frage, auf welche Weise die uns interessirenden Substanzen den Körper verlassen, musste der Harn der vergifteten Thiere untersucht werden.

1. Nachweis des Guanidins im Harn.

Der Weg, welchen Gergens und Baumann[1]) einschlugen, um das Guanidin im Harn der von ihnen vergifteten Kaninchen aufzufinden, ist in seinen Hauptzügen folgender: Ausfällen des Guanidins aus seinen Lösungen durch frisch gefälltes Quecksilberoxyd, Einleiten von Schwefelwasserstoff in den Niederschlag, um das Guanidin wieder in Lösung zu erhalten, Versetzen der vom Schwefelquecksilber abfiltrirten Lösung mit Platinchlorid, um das Guanidin nachzuweisen. Da es auf diese Weise zu keiner Ausscheidung von Guanidin-Platinchlorid-

[1]) Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie 1876, Bd. **12**, p. 205.

krystallen, wie in einem Controlversuche, wo die Autoren 0,5 g salzsaures Guanidin zu 100 ccm Harn zugesetzt hatten, kam, wählten sie eine zweite Methode, um etwa im Harn vorhandene Guanidinspuren ausfindig zu machen. Das Wesen derselben bestand darin, alles Ammoniak des Harns durch Platinchlorid zu entfernen, dann das Platin durch Schwefelwasserstoff und das Chlor durch Silberoxyd aus dem Filtrat auszufällen; darauf die Flüssigkeit mit Schwefelsäure zu neutralisiren und sie zur Trockene zu verdunsten. Der Rückstand wurde mit absolutem Alkohol aufgenommen. Nun musste etwa vorhandenes Guanidin frei von Ammoniak und Harnstoff vorliegen. Da das Musculus'sche Reagenspapier (empfindliches Curcumapapier mit Harnstoff-Ferment imprägnirt) beim Hineintauchen in die Lösung seine Farbe nicht veränderte, war bewiesen, dass weder Ammoniak noch Harnstoff vorlag. Um nun das Guanidin nachzuweisen, benutzten Gergens und Baumann die Eigenschaft desselben, dass es sich beim Erwärmen mit Alkalien leicht unter Wasseraufnahme in Ammoniak und Harnstoff spaltet. Als sie in dieser Weise vorgingen, beobachteten sie eine deutliche Ammoniakentwickelung und als das Musculus'sche Reagenspapier in die Flüssigkeit getaucht wurde, veränderte es seine Farbe. Es lag also auch Harnstoff vor, der nur durch Zerlegung des Guanidins entstanden sein konnte. Die genannten Autoren zogen aus beiden Versuchen den Schluss, dass Guanidinsalze zum grösseren Theil im Organismus umgewandelt und zum wahrscheinlich geringeren Theil unverändert ausgeschieden werden.

Ich selbst habe keine diesbezüglichen Untersuchungen angestellt.

2. Nachweis des Amidoguanidins im Harn und im Schafwasser.

Versuch 4. Der Harn einer Katze, welcher im Laufe dreier Tage insgesammt 2,23 g salpetersaures Amidoguanidin in die Venen gespritzt worden waren, wurde bei der Section aus der Harnblase entnommen und, da er klar war, ohne weitere Manipulationen mit Chloroform 15 Minuten lang ausgeschüttelt. Am darauffolgenden Tage wurde die Chloroformemulsion mit Alkohol geklärt, das Chloroform filtrirt und auf dem Wasserbade verdunstet. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und auf folgende Reactionen geprüft: Goldnatriumchlorid, Silbernitrat, Fehling'sche Lösung, Kaliumpermanganat werden reducirt, aber nicht erfolgt die Reduction des Kaliumbichromat.

Zur Controle wurde normaler Harn, nachdem er filtrirt worden war, in ganz derselben Weise, wie eben beschrieben worden ist, behandelt. In der Silbernitratlösung kam es zur Ausscheidung schwarzer Kügelchen, im Uebrigen wurden keine Reductionen beobachtet.

Versuch 5. Da sich die Katze vom vorigen Versuch als trächtig erwies, konnte ihr auch Schafwasser entnommen werden. Dasselbe wurde auf dem Wasserbade verdunstet, der Rückstand mit Wasser, dem einige Tropfen Natronlauge zugesetzt waren, aufgenommen, filtrirt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformemulsion wurde mit Alkohol geklärt, auf dem Wasserbade verdunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und auf reducirende Eigenschaften untersucht. Es konnte derselbe Befund erhoben werden wie beim Harn.

Es ergab sowohl die Ausschüttelung des Harns als des Schafwassers von einem vergifteten Thier die allerempfindlichsten Reactionen auf Amidoguanidin. Da die Ausschüttelung normalen Harns nicht diese Reactionen giebt (in Bezug auf das Schafwasser konnte kein Vergleich angestellt werden), ist es möglich, dass wir wirklich Amidoguanidin

im Harn gefunden haben. Es scheint demnach ein Theil dieser Substanz den Organismus unverändert zu passiren; wie gross dieser ist, lässt sich nicht bestimmen.

3. Nachweis des Benzalamidoguanidins im Harn.

Versuch 6. Der Harn eines Kaninchens, welchem im Laufe von 3 Tagen 570 mg salzsaures Benzalamidoguanidin unter die Haut gespritzt worden waren, wurde bei der darauffolgenden Section aufgefangen. Er war, wie dies beim Kaninchenharn meist der Fall ist, reich an hellbräunlichen Klumpen. Er wird mit etwas Salzsäure versetzt, wodurch sich die Niederschläge theilweise lösen und darauf filtrirt. Zum Filtrat wird 1 Tropfen Ammoniak hinzugesetzt und dann eine Viertelstunde mit Chloroform geschüttelt. Die Ausschüttelung bleibt bis zum anderen Morgen stehen; mittlerweile hat sich unten im Reagensglase eine dickflüssige, milchige Schicht abgeschieden und darüber Harn. Letzterer wird abgegossen und darauf die Chloroformemulsion zum Zweck der Klärung mit absolutem Alkohol und darauf Aether versetzt. Nun konnte filtrirt werden, die Lösung wurde verdampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und nun auf Benzalamidoguanidin geprüft. Pikrinsäure, Phosphorwolframsäure und Mayer's Reagens gaben Niederschläge. Andere Reactionen kamen nicht zur Anwendung.

Versuch 7. Der Harn einer Katze, welche 120 mg salzsaures Benzalamidoguanidin unter die Haut gespritzt bekommen hatte, wurde aus der Harnblase bei der am darauffolgenden Tage stattfindenden Section ausgedrückt und in der früher besprochenen Weise mit Chloroform geschüttelt. Es entstanden Niederschläge durch Pikrinsäure, Phosphorwolframsäure, Mayer's Reagens, aber nicht durch Sublimat. Kaliumpermanganat und Kaliumbichromat wurden reducirt.

Versuch 8. Der Harn von einem Hunde, dem 379 mg salzsaures Benzalamidoguanidin in die Vene gespritzt worden waren, wurde gleichfalls mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformemulsion geklärt, filtrirt und auf dem Wasserbade verdunstet. Der Rückstand wurde zum Unterschied gegen früher mit etwas angesäuertem Wasser aufgenommen und da die wässrige Lösung trübe war, filtrirt. Auffallender Weise wurde nur mit Phosphorwolframsäure ein Niederschlag erzeugt, nicht aber mit Pikrinsäure und Mayer's Reagens.

Abgesehen vom letzten Versuch sprechen die übrigen dafür, dass auch vom Benzalamidoguanidin ein Theil unverändert aus dem Organismus ausgeschieden wird.

Fassen wir die Ergebnisse aller Versuche über alle drei Substanzen zusammen, so können wir sagen: Guanidin, Amidoguanidin und Benzalamidoguanidin werden, in Form neutraler Salze einverleibt, vom Organismus wenigstens theilweise mit dem Harn unverändert ausgeschieden. Beim Amidoguanidin ist dieses bemerkenswerth, da es sehr leicht zerfällt.

4. Wirkung des Pankreas auf das Guanidin, Amido- und Benzalamidoguanidin.

Da, wie wir eben gesehen haben, die drei Stoffe nur theilweise im Organismus zersetzt werden, so lag es nahe den Einfluss des Pankreas auf dieselben zu untersuchen, worüber uns folgender Versuch Aufklärung verschaffen soll.

Versuch 9. Es wurde das ziemlich fettarme Pankreas eines Kalbes zerkleinert, davon zu gleichen Theilen in 3 Gläser gebracht, darauf zum ersten Glase 2 ccm = 100 mg wässriger Guanidinlösung, zum zweiten 2 ccm = 100 mg Amido-

guanidinlösung, zum dritten 2 ccm = 100 mg Benzalamidoguanidinlösung hinzugefügt und verrührt. Die 3 Gläser wurden nun an einen warmen Ort gestellt und am folgenden Tage der Inhalt jedes Glases mit Alkohol extrahirt, darauf filtrirt, die Lösung auf dem Wasserbade verdunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und wiederum filtrirt. Nun wurde jedes Filtrat auf das Vorhandensein des bezüglichen Giftes untersucht. Das Filtrat der Guanidinportion gab mit Nessler's Reagens den charakteristischen Niederschlag, aber mit Pikrinsäure keine Krystallausscheidung.

Das Filtrat der Amidoguanidinportion gab mit Nessler's Reagens einen schwarzen Niederschlag und reducirte sowohl Kaliumbichromat als Fehling'sche Lösung unter Kohlensäureentwickelung. Das Filtrat der Benzalamidoguanidinportion gab die empfindlichsten Reactionen auf Benzalamidoguanidin, so z. B. mit Nessler's Reagens, aber es reducirte auch Kaliumbichromat- und Fehling'sche Lösung. Merkwürdigerweise entstand aber durch Platinchlorid kein Niederschlag.

Wenn wir also bei den Untersuchungen der einzelnen Portionen nicht immer alle Reactionen auf die betreffende, gesuchte Substanz erhielten, so ist doch wohl bewiesen, dass Guanidin, Amido- und Benzalamidoguanidin nicht oder wenigstens nicht vollständig vom Pankreas verändert werden und vor Allem das leicht zerfallende Amidoguanidin nicht gespalten wird, da die Spaltung erst im Contact mit Kaliumbichromat- und Fehling'scher Lösung unter Co_2-Entwickelung zu Stande kam.

III. Pharmakologischer Theil.

1. Guanidin.

Die Priorität in Bezug auf die Entdeckung der Wirkungen des Guanidins beanspruchen sowohl Gergens und Baumann[1]), als Putzeys und Swaen[2]) für sich. Jedenfalls aber haben Gergens und Baumann ein wenig früher ihre Resultate veröffentlicht. Beide Parteien sind in der Hauptsache zu demselben Ergebniss gelangt, welches in Folgendem kurz zusammengefasst werden soll.

Das salzsaure, wie schwefelsaure Guanidin bewirkt nach subcutaner Injection in den Rückenlymphsack des Frosches alsbald fibrilläre Zuckungen der Rückenmuskeln. Allmählich werden dann weiter die Muskeln der Extremitäten und endlich sämmtliche quergestreifte Muskeln des Körpers von den Zuckungen erfasst. Putzeys und Swaen beschreiben neben fibrillären auch klonische Zuckungen, während von Gergens und Baumann „krampfhafte Streckbewegungen" auf der Höhe der Vergiftung beobachtet worden sind. Auf dieses Stadium oder nach Putzeys und Swaen, nachdem die Zuckungen einige Zeit angedauert haben, folgt das Stadium der Lähmung, während dessen die Muskelzuckungen schwächer und schwächer werden. Das dritte Stadium bildet endlich bei Injection von mehr als 50 mg der Ausgang in Tod; bei weniger als 50 mg besteht der

---

[1]) Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie Bd. 12, 1876, p. 205.
[2]) Ibidem p. 597.

Ausgang in langsamer Erholung. Die geringste Dosis, welche bei Fröschen Muskelzuckungen hervorruft, ist 1 mg.

Was die Deutung der Zuckungen anbetrifft, so sind darin alle vier Autoren einig, dass das Guanidin auf die peripheren Enden der motorischen Nerven wirke, ob aber auf die intramuskulären Nervenenden oder die Endapparate selbst, lässt sich nicht entscheiden. Zu dieser Annahme wurden sie gedrängt durch das Auftreten der Zuckungen, mochte das Rückenmark durchschnitten oder ausgebohrt, oder mochte der Plexus ischiadicus durchtrennt worden sein vor Injection der Substanz. Nur die krampfhaften Streckbewegungen fehlten nach Durchbohrung des Rückenmarks. Noch wichtiger für die Entscheidung der Frage, worauf das Guanidin wirke, waren das Bestehenbleiben der Zuckungen, wenn auch das zuckende Glied amputirt worden war, und das Eintreten derselben, wenn einzelne Muskeln in eine wässrige Guanidinlösung gelegt wurden, und endlich das Nichterscheinen der Zuckungen, wenn neben Guanidin Curare injicirt wurde, oder das Verschwinden derselben, wenn einem mit Guanidin vergifteten Frosch, gleichviel in welchem Stadium der Vergiftung, Curare eingespritzt wurde. Es muss also das Guanidin auf dieselben Elemente wirken, wie das Curare, und das sind die peripheren Enden der motorischen Nerven.

Die Erregbarkeit des Rückenmarks wird durch Guanidin nach Putzeys und Swaen anfangs herabgesetzt, darauf gelähmt; wogegen Gergens und Baumann ein der Lähmung vorausgehendes Erregungsstadium des Rückenmarks während der krampfhaften Streckbewegungen annehmen, was sie durch spätere Untersuchungen [1]) nochmals belegen. Von einer lähmenden Eigenschaft des Guanidins auf das Rückenmark sprechen Gergens und Baumann in der ersten Abhandlung gar nicht, sondern führen die Lähmungserscheinungen bloss auf Uebermüdung der Muskeln zurück, geben aber im Nachtrag die Möglichkeit einer lähmenden Wirkung auf das Rückenmark zu.

Die Respiration wird nach Gergens und Baumann durch Guanidin nicht beeinflusst.

Auf das Herz hat es nach Putzeys und Swaen eine anfangs erregende, darauf lähmende Wirkung, wie sie durch Beobachtungen am künstlich freigelegten Froschherz feststellten. Sie nehmen an, dass das Guanidin die musculomotorischen oder intracardialen Centra oder die beschleunigenden Fasern des Vagus anfangs reize, darauf lähme. Präciser drücken sich Harnack und Witkowski [2]) aus, welche fanden, dass „das Guanidin den Muscarinstillstand in ähnlicher Weise wie das Physostigmin aufhebt und dass Vagusreizung bei den mit Guanidin vergifteten Fröschen keinen Herzstillstand verursacht", wobei es sich nach diesen Experimentatoren „nicht um Lähmung der Vagusendigungen handelt — denn erstens gelingt es bei Guanidinvergiftung durch Vagusreizung mit sehr starken Strömen bisweilen einen incompleten Stillstand, stets jedoch Verlangsamung der Herzaction zu erzeugen und sodann erzielt man im Beginne der Aufhebung des Muscarinstillstandes, wenn die Herzaction noch schwach, aber bereits

---

[1]) Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie Bd. **13**, 1876, p. 597.

[2]) Arch. f. exp. Path. und Pharmakologie Bd. **5**, 1876, p. 429.

regelmässig ist, durch Vagusreizung noch Herzstillstand.“ Harnack und Witkowski nehmen an, dass das Guanidin das musculomotorische Centrum im Herzen erregt. Eine Wiederholung dieser Versuche enthält das Nachfolgende:

Versuch 10 an zwei Parallelfröschen mit freigelegtem Herzen.

21. IV. 3 h. 45 m. Einem Frosch wird das Herz freigelegt. 60 Herzschläge in der Minute.

3 h. 51 m. Auf das Herz wird ein Tropfen farbloser Muscarinlösung von unbekannter Concentration, die von Prof. Kobert dargestellt worden ist, aufgeträufelt. Das Herz steht sofort still.

21. IV. 3 h. 30 m. Einem Frosch werden 20 mg Guanidin unter die Haut gespritzt.

3 h. 40 m. Zuckungen der Bauchmuskeln und der Muskeln der Hinterbeine.

3 h. 44 m. Zuckungen der Muskeln der Vorderbeine. Die Pupillen sind weit. Freilegung des Herzens. 31 Herzschläge in der Minute.

3 h. 51 m. Auf das Herz wird ein Tropfen derselben Muscarinlösung aufgeträufelt. Es tritt kein Stillstand des Herzens ein.

3 h. 52 m.	= 7	Herzschl. pro Min.
53 m.	= 8	„ „ „
55 m.	= 8	„ „ „
57 m.	= 7	„ „ „
59 m.	= 6	„ „ „
4 h. 1 m.	= 8	„ „ „
3 m.	= 7	„ „ „
10 m.	= 7	„ „ „
30 m.	= 5	„ „ „
35 m.	= 5	„ „ „
5 h. 10 m.	= 4	„ „ „
15 m.	= 5	„ „ „
20 m.	= 5	„ „ „
30 m.	= 2	„ „ „
40 m.	= 2	„ „ „
6 h. — m.	= 0	Aufträufelung einiger Tropfen Atropinlösung.
5 m.	= 31	
20 m.	= 30	

Dieser Versuch bestätigt die Angaben Harnack's und Witkowski's, welche jüngst in einer Arbeit von O. Roether[1]) anerkannt wurden, insofern, als der Stillstand des Herzens, welcher bei einem Controlversuch sofort durch Muscarin eintrat, bei einem mit Guanidin vergifteten Frosch erst nach 2 Stunden erfolgte.

Der Vollständigkeit wegen prüfte ich die Wirkung des Guanidins auf das Herz auch noch am ausgeschnittenen Froschherz mit dem Williams'schen Apparat. Auf den Apparat[2]) selbst will ich nicht näher eingehen, da er allgemein bekannt ist. Als Durchströmungsflüssigkeit benutzte ich eine Mischung von 60 Theilen Rinderblut und 40 Theilen 0,75%iger Kochsalzlösung. In den Versuchsprotocollen bedeutet T die Zeit, P die Pulsfrequenz pro Minute und Q die Quantität der pro Minute durch den Apparat gepumpten Blutmischung in Kubikcentimeter.

---

[1]) Uebersichtliche Darstellung der Untersuchungsmethoden und der Giftwirkungen am Herzmuskel des Kaltblüters. Inaug.-Dissert. Strassburg 1891.

[2]) Ausführliche Angaben über den Williams'schen Apparat nebst Abbildung siehe in Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen (Stuttgart 1893), p. 124.

Versuch II am Williams'schen Apparat mit einem ausgeschnittenen Froschherzen.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 4 m.	40	6,5	50 ccm Blutmischung.
6 m.	42	6,75	
8 m.	42	6,5	Normal.
10 m.	42	6,5	
12 m.	41	7,0	10 mg Guanidin : 50 Blutmischung. Concentration 1 : 5000.
14 m.	42	7,0	
16 m.	42	7,0	
18 m.	41	7,0	
20 m.	39	7,0	Noch 10 mg Guanidin : 50; Conc. 1 : 2500.
22 m.	39	7,0	
24 m.	39	7,0	
26 m.	40	7,0	
28 m.	40	6,75	
30 m.	40	6,75	Noch 10 mg Guanidin : 50; Conc. 1 : 1666.
32 m.	40	6,75	
34 m.	40	6,5	
36 m.	39	6,75	Noch 10 mg Guanidin : 50; Conc. 1 : 1222.
38 m.	40	6,75	
40 m.	40	6,75	
42 m.	40	7,0	
44 m.	39	6,75	Noch 10 mg Guanidin : 50; Conc. 1 : 1000.
46 m.	40	6,5	
48 m.	40	6,5	
50 m.	39	6,5	
52 m.	40	7,0	
54 m.	40	6,75	Noch 20 mg Guanidin : 50; Conc. 1 : 714.
56 m.	41	6,5	
12 h. 16 m.	39	6,0	
18 m.	38	6,0	
20 m.	38	6,0	
22 m.	38	6,0	
24 m.	39	6,0	Noch 30 mg Guanidin : 50; Conc. 1 : 500. Die Intensität der Pulse nimmt ab.
28 m.	37	6,0	
30 m.	36	5,75	
32 m.	36	5,75	
34 m.	37	5,5	
1 h. 13 m.	32	3,5	
15 m.	31	3,25	
17 m.	32	3,5	
20 m.	32	3,0	
22 m.	31	3,0	
24 m.	30	2,5	
26 m.	30	2,5	
3 h. — m.	0	0	

Das Guanidin hatte, wie aus diesem Versuch hervorgeht, erst in der enormen Concentration von 1:500 einen nennenswerthen schäd-

lichen Einfluss auf das ausgeschnittene Froschherz, der sich darin äusserte, dass die Menge der pro Minute durch den Apparat gepumpten Blutmischung langsam aber stetig abnahm, bis schliesslich das Herz still stand. Durch Auswaschen mit normaler Blutmischung gelingt es zwar noch einige schwache Herzschläge zu erzielen, aber gleich darauf ist das Herz definitiv todt. Dieser Versuch lehrt, dass das Guanidin in einer Concentration von 1:5000—1000 kein eigentliches Herzgift ist.

Auf die Lymphherzen wirkt das Guanidin nach Putzeys und Swaen anfangs reizend, später lähmend.

Die Pupille erweitert sich nach denselben Autoren sowohl bei Injection des Guanidins in einen Lymphsack, als beim Aufträufeln desselben auf das Auge.

Beobachtungen über die Wirkung des Guanidins auf Säugethiere liegen mir hauptsächlich nur von Gergens und Baumann vor und finden sich in der bereits zu Anfang citirten Arbeit dieser Herren angegeben. Die vermuthlich über Versuche mit Guanidin an Warmblütern handelnde Arbeit von Putzeys und Swaen[1]) war mir nicht zugänglich. „Bei Säugethieren treten," nach Gergens und Baumann, „die allgemeinen Krampferscheinungen gegenüber den fibrillären Zuckungen mehr in den Vordergrund." Bei einem kleinen Hunde gestaltete sich nach genannten Autoren die Vergiftung folgendermassen. Eine Stunde nach der subcutanen Injection von 1 g trat „Erbrechen, Schleifen des Hinterkörpers und Unfähigkeit zum aufrechten Stehen" ein. Während 48 Stunden wurden „heftige krampfhafte Streckungen der Beine und beschleunigtes mühsames Athmen" beobachtet. Danach verfiel das Thier in Apathie und starb nach einer Woche. In einem anderen Fall erholte sich der Hund nach subcutaner Injection derselben Dosis allmählig wieder. Bei einem Kaninchen trat nach Injection von 1 g unter die Haut ebenfalls nach 1 Stunde „zuerst Unfähigkeit der Hinterbeine zu coordinirten Gehbewegungen, bald nachher klonische Krämpfe der Extremitäten, erschwerte Respiration und Tod" ein. Viel schneller, im Laufe einiger Minuten, lassen sich alle diese Vergiftungserscheinungen sowohl beim Hunde, als beim Kaninchen beobachten nach Injection derselben Menge Gift in das Blut.

Erwähnt werden muss noch eine Arbeit von Rossbach und Clostermeyer[2]), welche für Warmblüter bestätigen, dass nach Durchschneidung des Rückenmarks und des Nervus ischiadicus Zuckungen der Muskeln, selbst in der Extremität, deren Nerv durchschnitten wurde, eintreten. Diese Experimentatoren beschäftigten sich ausschliesslich mit der Art der Muskelzuckungen bei Guanidinvergiftung, nachdem sie gefunden hatten, dass sich nach Durchschneidung des Rückenmarks vorzüglich die Verhältnisse des lebenden Muskels am Warmblüter untersuchen lassen. Ihre Versuche ergaben, dass bei Injection von 0,06—0,1 g Guanidin in die V. jugularis „keine wesentliche Aenderung weder der Höhe noch der Form der Curve" erfolgte.

---

[1]) Putzeys et Swaen de l'action physiol. du sulfate de guanidine. Bruxelles 1877.

[2]) Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie Bd. **13**, 1876, p. 607, und pharmakologische Untersuchungen, herausgegeben von Dr. M. J. Rossbach. Würzburg 1879, Bd. **3**, Heft 1, p. **1**.

Erst bei Injection grösserer Mengen Guanidin änderte sich bei Reizung vom Nerven aus die Form der Zuckungscurve dahin, „dass das Maximum der Zuckung länger bestehen blieb und daher der auf- und absteigende Theil der Curve nicht mehr in einem spitzen Winkel, sondern durch eine kleine fast horizontale gerade Linie miteinander verbunden wurden; auch dauerte es längere Zeit, bis der absteigende Theil der Curve wieder zur Abscisse zurückkehrte.“ Die Zuckungshöhe bleibt bei Reizung vom Nerven aus immer dieselbe, dagegen steigt sie bei directer Muskelreizung an.

Das Blut wird nach meinen Versuchen nicht durch Guanidin beeinflusst, denn weder löst es die rothen Blutkörperchen auf, noch verändert es das spectroskopische Verhalten des Blutes. Ueber das Verhalten des Guanidins auf den Blutdruck giebt folgender Versuch Aufschluss.

Versuch 12. Katze von 2500 g Gewicht. Auf der rechten Seite wurde die Art. carotis mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung gesetzt, auf der linken Seite wurde in die V. jugularis eine Canüle zum Zweck der Injectionen des Guanidins eingebunden. Die Blutdruckschwankungen wurden an einer Scala abgelesen und beziehen sich auf Mm. Hg. Der N. vagus wurde isolirt, um die Wirkung des Guanidins auf diesen Nerv prüfen zu können. T. = Zeit, P. = Pulsfrequenz pro Minute, Bd. = Blutdruckschwankung pro Minute.

T.	P.	Bd.	Bemerkungen.
10 h. 34 m.	168	70—80	
36 m.	164	65—75	
37 m.	176	40—90	Reizung des Vagus mit starken elektrischen Strömen von promptem Erfolg.
38 m.	176	70—75	
39 m.	180	70—75	
40 m.	180	50—75	Reizung des Vagus mit mittelstarken elektrischen Strömen von promptem Erfolg.
41 m.	180	68—75	Injection 1 = 93 mg Guanidin.
43 m.	200	68—75	
44 m.	184	70—80	Injection 2 = 93 mg Guanidin.
45 m.	160	70—80	
46 m.	172	70—90	Injection 3 = 93 mg Guanidin.
47 m.	164	80—90	
48 m.	160	70—100	Unruhe der Katze.
49 m.	176	90—95	
51 m.	196	95—110	Injection 4 = 93 mg Guanidin.
53 m.	196	85—110	Reizung des Vagus nur noch mit starken elektrischen Strömen von Erfolg.
54 m.	196	100—110	
56 m.	188	95—105	Der Vago-Sympathicus wird durchschnitten.
57 m.	—	90—105	Reizung der Vagusenden mit starken elektrischen Strömen ohne Erfolg.
58 m.	200	95—120	Unruhe.
59 m.	200	85—105	Unruhe.
11 h. — m.	148	95—110	
2 m.	152	100—120	
4 m.	120	95—110	
6 m.	120	95—110	
7 m.	120	110—120	Injection 5 = 93 mg Guanidin.
8 m.	140	95—100	Die Katze geräth während der Injection in heftige Zuckungen.
9 m.	128	95—105	

T.	P.	Bd.	Bemerkungen.
11 h. 12 m.	146	95—105	Der Vagus wird gereizt mit starken elektrischen Strömen. Es tritt gar kein Effect ein.
14 m.	—	100—120	Injection 6 = 93 mg Guanidin. Die Katze bekommt während der Injection einen Krampfanfall. Die Pupille ist auf der Seite des durchschnittenen Sympathicus eng, auf der anderen Seite weit.
16 m.	112	95—100	
18 m.	120	95—100	
20 m.	108	95—100	
22 m.	116	100—110	Krampfanfall.
24 m.	116	90—95	
26 m.	100	85—95	
28 m.	100	85—95	Die Reizung der peripheren Vagusenden mit elektrischen Strömen ist erfolglos.
30 m.	100	85—95	
32 m.	108	80—90	Injection 7 = 93 mg Guanidin. Heftiger Krampfanfall. Pupille auf der rechten Seite eng, auf der linken weit.
34 m.	100	78—85	
35 m.	92	80—90	Dyspnöe.
37 m.	92	75—80	Krampfanfall.
39 m.	100	75—85	
40 m.	108	65—80	Injection 8 = 93 mg Guanidin. Heftiger Krampfanfall.
42 m.	104	65—70	Die rechte Pupille beginnt sich ebenfalls zu erweitern.
44 m.	108	65—75	Die Katze liegt in ständigen Krämpfen da.
46 m.	148	50—65	Injection 9 = 93 mg Guanidin.
48 m.	156	40—65	
50 m.	136	30—40	
52 m.	136	30—45	Starke Dyspnöe.
54 m.	132	40—50	
56 m.	150	50—60	
12 h. 5 m.	168		Erbrechen.
15 m.	—		Tod.

Section. Die Organe zeigen keine auffälligen Veränderungen.

Der Blutdruck stieg in dem von uns eben beschriebenen Fall nach der 4. Injection, d. h. nach 148 mg pro Kilo unbedeutend an, begann aber nach der 6. Injection oder 222 mg pro Kilo wieder zu fallen und ging nun stetig mit jeder Einspritzung herab, bis schliesslich nach der 9. Injection oder nach Injection von 335 mg pro Kilo der Tod eintrat. Es hat somit das Guanidin nur unbedeutenden, anfangs erhöhenden, darauf erniedrigenden Einfluss auf den Blutdruck.

Die Pulsfrequenz, welche übrigens Schwankungen unterworfen war, stieg gleichfalls im Laufe der Injectionen an, um nach einiger Zeit bis unter die anfängliche Norm herabzusinken. In letzterem Stadium fiel die noch recht beträchtliche Kraft des Pulses auf. Kurz vor dem Tode gab es Pulsbeschleunigung. Die Pulsfrequenz wird also zuerst gesteigert, darauf verlangsamt.

Die Pupille wurde erweitert. Diese Wirkung des Guanidins unterblieb auf der Seite, wo der Sympathicus und der Vagus durchschnitten worden waren, wodurch es bewiesen ist, dass das Guanidin auf das die Pupille erweiternde Centrum einen reizenden

Einfluss hat. Als die Katze im Sterben lag, erweiterte sich die Pupille auch auf der Seite, wo die Nerven durchschnitten worden waren, wie dies in der Agone stets der Fall ist. Sehr auffallend war es, dass der Vagus alsbald nach den ersten Injectionen von Guanidin unerregbar wurde, was auf eine Lähmung der Herzfasern des Vagus hindeutet. Ich will jedoch auf diese Wirkung keinen Werth legen, da sie häufiger hätte constatirt werden müssen, als ich sie festzustellen Gelegenheit hatte. Sie ist auch ohne Interesse für uns hier.

2. Amidoguanidin.

Die Untersuchungen wurden in der Regel mit dem Thiele'schen salzsauren Präparat angestellt und nur ausnahmsweise mit dem von der Badischen Anilin- und Sodafabrik bezogenen salpetersauren Amidoguanidin. Ich bezeichne das salzsaure Salz stets verkürzt als A.

A. Versuche an Fröschen.

Zur Benutzung gelangte ausschliesslich die Species Rana temporaria.

a) Allgemeinerscheinungen nach subcutaner Injection.

Versuch 13. Am 6. III. um 10 h. wird einem Frosch **1 mg** A. in den Lymphsack des Rückens injicirt, um 4 h. werden Zuckungen in den Muskeln, speciell der Hinterbeine beobachtet; die Zuckungen haben um 7 h. aufgehört, der Frosch ist aber noch träge. Am 7. III. ist der Frosch ganz munter.

Versuch 14. Am 5. III. 9 h. 55 m. werden einem Frosch von 27 g Körpergewicht **5 mg** A. in den Lymphsack des Rückens injicirt. Um 11 h. 15 m. erträgt er die Rückenlage. Um 11 h. 45 m. werden schwache Zuckungen der Phalangen beobachtet, die um 12 h. stärker geworden sind. Um 1 h. 30 m. sind die Zuckungen schwächer geworden und um 4 h. sind dieselben kaum sichtbar. Am 6. III. Erholung.

Versuch 15.

28. I. 4 h. 25 m. Injection von **20 mg** A. in den Rückenlymphsack eines Frosches.
40 m. Zuckungen in den Rückenmuskeln und Schleimabsonderung.
5 h. 45 m. Zuckungen der Muskeln der Hinterbeine.
29. I. 10 h. 15 m. Deutlich ausgesprochene Zuckungen in den Muskeln des Rückens, der Hinter- und Vorderbeine. Die Extremitäten sind an den Leib angezogen. Der Frosch sitzt ruhig. Im Laufe des Tages tritt keine Veränderung ein.
30. I. 10 h. 15 m. Die Zuckungen haben nachgelassen.
31. I. Die Zuckungen haben aufgehört. Der Frosch ist munter.

Zum Vergleich stellen wir das Vergiftungsbild durch Guanidin demjenigen durch Amidoguanidin gegenüber.

Versuch 16.

2. III. 5 h. 10 m. Injection von **40 mg** A. in den Rückenlymphsack eines Frosches von 40 g Körpergewicht.
6 h. Flimmern der Rückenmuskulatur.
6 h. 25 m. Zuckungen in den Muskeln der Hinterbeine, dabei grosse Unruhe.
7 h. Der Frosch ist ruhiger geworden. Muskelzuckungen ebenfalls in den Vorderbeinen.

2. III. 5 h. 5 m. Injection von **40 mg** Guanidin in den Rückenlymphsack eines Frosches von 32 g Körpergewicht.
5 h. 15 m. Flimmern der Rückenmuskulatur. Schleimabsonderung.
5 h. 20 m. Zuckungen in den Phalangen. Neigungen des Kopfes.
6 h. Der Frosch wirft sich auf den Rücken und verharrt in dieser Lage.

3. III. Der Frosch sitzt still. Die Muskelzuckungen bestehen fort.
4. III. Schwache Zuckungen.
5. III. Die Zuckungen haben aufgehört.

Die Zuckungen sind sehr lebhaft. Die Extremitäten sind krampfhaft contrahirt.
6 h. 30 m. Der Frosch ist ruhiger geworden, hält die Beine von sich gestreckt. Zuckungen der Extremitätenmuskeln.
7 h. Die Zuckungen treten seltener auf.
3. III. Morgens werden keine Zuckungen beobachtet. Der Frosch liegt still da, reagirt nicht auf mechanische, wohl aber auf chemische und elektrische Reize. Das Herz wird künstlich freigelegt. Es schlägt langsam, aber kräftig.
4 h. Derselbe Befund.
4. III. Das Herz steht still.

Versuch 17. Am 5. III. 10 h. werden einem Frosch von 23 g Körpergewicht **40 mg** A. in den Rückenlymphsack eingespritzt. Um 11 h. 15 m. starke Muskelzuckungen der Extremitäten, Ertragen der Rückenlage. Der Frosch reagirt nicht mehr auf mechanische und chemische Reize, sondern nur noch auf elektrische. Um 1 h. haben die Zuckungen nachgelassen. Der Frosch liegt mit ausgestreckten Extremitäten da. Die Vorderbeine scheinen gelähmt zu sein. Um 4 h. wird das Herz freigelegt. Es schlägt 20mal in der Minute. Am 6. III. ist der Frosch todt.

Versuch 18. Am 10. III. 4 h. 45 m. werden **50 mg** A. einem Frosch von 40 g Gewicht in den Rückenlymphsack eingespritzt.

10. III. 5 h. 25 m. Zuckungen der Rückenmuskulatur.
40 m. Zuckungen in den Muskeln der Extremitäten.
6 h. 5 m. Der Frosch wirft sich hin und her.
20 m. Streckkrämpfe in den hinteren Extremitäten.
11. III. 10 h. — m. Der Frosch liegt unbeweglich da, die Muskeln zucken. Am Abend reagirt er nicht mehr auf Reize.
12. III. Der Frosch ist todt.

Versuch 19.

5. III. 11 h. 5 m. Injection von **60 mg** A. in den Rückenlymphsack eines Frosches von 37 g Körpergewicht.
40 m. Zuckungen in den Muskeln des Rückens und der Oberschenkel. Der Frosch klettert munter umher.
50 m. Zuckungen der Phalangen.
12 h. — m. Der Frosch ist sehr unruhig.
30 m. Die Unruhe hat nachgelassen; dagegen haben die Muskelzuckungen zugenommen, so dass die Glieder hin- und herbewegt werden. Die Zuckungen werden anfallsweise stärker.
1 h. 30 m. Einzelne Glieder werden krampfhaft gestreckt. Schleimabsonderung.
4 h. — m. Das Muskelzucken hat nachgelassen. Der Frosch liegt unbeweglich da.
6. III. 10 h. — m. Der Frosch ist todt.

Versuch 20. Am 16. III. 4 h. 5 m. werden **50 mg** A. in den Rückenlymphsack eines Frosches von 51 g Körpergewicht eingespritzt.

16. III. 4 h. 20 m. Zuckungen in den Rückenmuskeln.
49 m. Zuckungen der Phalangen der Vorderbeine.
53 m. Der Frosch ist sehr unruhig.
5 h. 7 m. Zuckungen in den Phalangen der Hinterbeine.
35 m. Die Zuckungen der Phalangen sind sehr lebhaft geworden. Die Unruhe besteht fort.
6 h. 5 m. Die Unruhe hat nachgelassen. Der Frosch wackelt hin und her.
37 m. Injection von **50 mg** A. unter die Haut des rechten Oberschenkels.
46 m. Dem Frosch gelingt es nur mit Mühe, aus der Rücken- in die Bauchlage zu kommen.

16. III. 6 h. 54 m. Die Zuckungen sind sehr lebhaft. Die Extremitäten werden mitunter krampfhaft zusammengezogen.
17. III. 10 h. — m. Der Frosch liegt mit ausgestreckten, anscheinend gelähmten Extremitäten auf dem Rücken. Er reagirt nicht auf Reize. Die Muskeln zucken. Das Herz wird freigelegt. Es vollführt 34 Schläge in der Minute.
4 h. — m. Das Herz contrahirt sich nur selten in der Minute.
18. III. 10 h. — m. Der Frosch ist todt.

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, bewirkt das Amidoguanidin, ebenso wie das Guanidin bei Fröschen fibrilläre Muskelzuckungen. Diese treten bereits nach subcutaner Injection von 1 mg auf, freilich aber langsam, erst nach vielen Stunden, um nach einiger Zeit wieder zu verschwinden. Nicht viel mehr erreicht man bei subcutaner Injection von 5 mg. Die Zuckungen treten nun zwar früher auf, aber doch erst nach zwei Stunden und verschwinden nach etlichen Stunden. Am deutlichsten waren die Zuckungen der Phalangen sichtbar. Besser lässt sich das Vergiftungsbild nach subcutaner Injection grösserer Dosen beobachten, so z. B. von 40 mg. Eine Stunde nach Injection des Giftes in den Rückenlymphsack, bedeutend langsamer als der zum Vergleich angestellte Versuch mit Guanidin ergab, beginnen zunächst die Muskeln des Rückens sich zu regen und zu heben, darauf werden die kleinsten Zehen der Hinterbeine gehoben, allmählig die übrigen Zehen und schliesslich auch diejenigen der Vorderbeine. Ausnahmsweise zucken die Phalangen der Vorderbeine vor denjenigen der Hinterbeine. Nun wogt bereits lebhaft die gesammte quergestreifte Musculatur. Im Allgemeinen sind die Zuckungen continuirlich und gleichmässig stark, gelegentlich aber werden sie heftiger, so dass die Extremitäten gewissermassen hin- und hergeworfen werden, was vielleicht den von Putzeys und Swaen bei der Guanidinvergiftung beobachteten klonischen Zuckungen entspricht. Mitunter werden die Extremitäten auf der Höhe der Vergiftung krampfhaft gestreckt, wie solches von Gergens und Baumann nach Guanidinvergiftung beschrieben wird. Im Allgemeinen ist aber diese Erscheinung bei A. selten. In der ersten Zeit nach der subcutanen Injection von 40 mg A. zeigt der Frosch grosse Unruhe, indem er viel umherklettert und springt; gleichzeitig beginnen die fibrillären Muskelzuckungen, die allmählig lebhafter und lebhafter werden, um in einigen Stunden ihr Höhestadium zu erreichen. Die Bewegungen des Frosches sind aber bereits träge geworden und meist liegt er nun still da. Die Zuckungen erhalten sich kurze Zeit auf dem Maximum, werden dann am zweiten Tage schwächer und schwächer, um am dritten Tage zu schwinden. Nach 2—3 Tagen hat sich ein Frosch mittlerer Körpergrösse erholt, kleine Frösche erliegen dieser Dosis. Die tödtliche Dosis für mittelgrosse Frösche sind 50 mg A.

Aus Versuch 21 an einer Kröte (Bufo vulgaris), dessen Einzelheiten ohne Belang sind, ging hervor, dass das A. auch bei diesen Thieren fibrilläre Muskelzuckungen veranlasst. Wenn auch bei der Analogie des Amidoguanidins mit dem Guanidin die Annahme nahe lag, dass es ebenso wie letzteres die peripheren Enden der motorischen Nerven angreife, mussten dennoch solche Versuche angestellt werden, welche beweisen, dass andere Möglichkeiten auszuschliessen seien. Die

Zuckungen könnten nämlich entweder vom Rückenmark oder vom Nervenstamm oder von den peripheren Enden der motorischen Nerven oder von den Muskeln selbst ausgelöst werden.

b) Wirkung auf das Centralnervensystem.

Versuch 22. Am 6. III. 4 h. 35 m. wird einem Frosch von 39 g Gewicht das Rückenmark im Bereich der Brustwirbelsäule durchschnitten und ihm darauf **40 mg** A. unter die Haut des rechten Oberschenkels injicirt.

6. III. 5 h. 10 m. Lebhafte Zuckungen in den Muskeln des Rückens und der hinteren Extremitäten.
20 m. Zuckungen auch in den vorderen Extremitäten.
7. III. Die Muskelzuckungen bestehen weiter fort.
8. III. Der Frosch ist todt.

Versuch 23. Am 31. III. 4 h. wurde ein Frosch decapitirt und ihm das Rückenmark ausgebohrt. Darauf Injection von **50 mg** A. unter die Haut des Rückens.

5 h. 30 m. Zuckungen in den Muskeln des Rückens und Gesässes.

Wie diese beiden Versuche ergeben, ruft die Injection von A. trotz Durchschneidung resp. Ausbohrung des Rückenmarks fibrilläre Muskelzuckungen hervor. Es können daher letztere nicht vom Rückenmark ausgelöst werden.

Etwas Anderes ist es aber, ob das Amidoguanidin nebenbei auf das Centralnervensystem einwirkt oder nicht. Die anfängliche grosse Unruhe des Frosches, welche den Zuckungen mehr oder weniger vorausgeht und die gelegentlich beobachteten tetanischen Zuckungen scheinen auf eine Erregung des Centralnervensystems und speciell wohl des Rückenmarks hinzudeuten, wie sie schon von Gergens und Baumann für das Guanidin angenommen wurde. Die Unruhe macht indess später einer bedeutenden Apathie Platz, was vielleicht auf einer nun herabgesetzten Leistungsfähigkeit des Centralnervensystems beruht. Dieses Apathie-Stadium nur auf Ermüdung der Muskeln zurückzuführen, wie es Gergens und Baumann anfangs beim Guanidin thun wollten, scheint auch hier nicht thunlich, da die Muskelzuckungen noch recht lebhaft sein können, während der Frosch schon die Rückenlage erträgt. Ebenso wie für das Guanidin, wird auch wohl für das Amidoguanidin ein Zusammenwirken von Lähmung des Centralnervensystems und Ermüdung der Muskeln anzunehmen sein.

Die fibrillären Muskelzuckungen werden nicht vom Rückenmark ausgelöst. Das Centralnervensystem und speciell wohl das Rückenmark scheint anfangs erregt, später gelähmt zu werden.

c) Wirkung auf den Nervenstamm.

Versuch 24. Am 30. III. 4 h. 20 m. wird einem Frosch der linke N. ischiadicus freipräparirt und darauf durchschnitten. Injection von **40 mg** A. in den Lymphsack des Rückens.

4 h. 40 m. Schwache Zuckungen in den Rückenmuskeln.
45 m. Zuckungen in den Phalangen der linken hinteren Extremität. Die Pupillen sind weiter als normal.
47 m. Zuckungen in den Phalangen der rechten hinteren Extremität.
5 h. 10 m. Lebhafte Zuckungen der Muskeln des Rückens und der hinteren Extremitäten, schwache Zuckungen in den vorderen Extremitäten. Grosse Unruhe.

Trotz der Durchschneidung des N. ischiadicus auf der einen Seite treten lebhafte Muskelzuckungen in beiden Hinterbeinen auf. Das Amidoguanidin kann somit nicht auf den Nervenstamm wirken.

d) Wirkung auf die peripheren Enden der motorischen Nerven.

Zur Entscheidung der Frage, ob das Amidoguanidin die peripheren Enden der motorischen Nerven reize oder nicht, haben wir im Curare ein treffliches Mittel, da es von demselben feststeht, dass es diese Theile lähme. Hören die fibrillären Muskelzuckungen, welche wir durch A. zu sehen gewohnt sind, durch Injection von Curare auf oder treten sie bei Vergiftung eines bereits curarisirten Frosches mit A. gar nicht ein, so muss das A. auf die peripheren Enden der motorischen Nerven reizend wirken, im anderen Fall nicht.

Versuch 25. Am 30. III. 5 h. 30 m. wird dem Frosch vom vorigen Versuch, dessen Muskeln lebhaft zucken, Curare subcutan eingespritzt.

30. III. 5 h. 35 m.	Der Frosch liegt unbeweglich da; die Zuckungen haben fast aufgehört. Das Herz wird freigelegt, es schlägt 45mal in der Minute.
6 h. — m.	Mitunter noch eine schwache Muskelzuckung.
15 m.	Keine Zuckung sichtbar.
31. III. 10 h. — m.	Keine Zuckung sichtbar. Das Herz schlägt 41mal in der Minute.

Versuch 26. Am 18. III. 1 h. wurden einem Frosch von 50 g Körpergewicht **50 mg** A. in den Lymphsack des Rückens injicirt.

18. III. 12 h. 49 m.	Zuckungen der Rückenmuskeln.
1 h. 13 m.	Zuckungen in den Muskeln der Extremitäten.
15 m.	Injection von Curare unter die Bauchhaut.
22 m.	Die Muskelzuckungen bestehen fort.
25 m.	Injection von Curare unter die Haut eines Oberschenkels.
35 m.	Der Frosch erträgt die Rückenlage und liegt mit ausgestreckten Extremitäten da. Die Muskelzuckungen haben nachgelassen. Das Herz wird freigelegt, es schlägt 51mal in der Minute.
45 m.	Muskelzuckungen sind nicht wahrnehmbar. Beim Eintauchen des Frosches in ein Glas mit Wasser treten für einen Augenblick Muskelzuckungen wieder ein.
46 m.	Beim Aufträufeln von Salzsäure werden Abwehrbewegungen gemacht.
51 m.	Schwache Zuckungen in den Muskeln der linken hinteren Extremität. Das Herz schlägt 36mal in der Minute.
4 h. 5 m.	Der Frosch liegt unbeweglich da, reagirt nicht auf Reize. Keine Muskelzuckungen. Das Herz schlägt 46mal in der Minute.
45 m.	Status idem. 37 Herzschläge.
5 h. 50 m.	Status idem. Die Frequenz der Herzschläge ist dieselbe, die Intensität derselben hat abgenommen.
6 h. 30 m.	Status idem. 26 Herzschläge.
19. III. 10 h. — m.	Der Frosch wird todt gefunden.

Versuch 27. Am 1. II. 12 h. 15 m. wurde ein kleiner Frosch völlig curarisirt.

1. II. 12 h. 25 m.	Injection von **10 mg** A. in den Rückenlymphsack.
4 h. 30 m.	Es sind bis jetzt keine Zuckungen der Muskeln beobachtet worden. Das Herz wird vorsichtig freigelegt. Es schlägt schwach und träge.
5 h. — m.	Status idem.
2. II. 10 h. — m.	Der Frosch ist todt.

Versuch 28. 12. II. 1 h. 10 m. Es wird ein Frosch getödtet. Die ganzen Unterschenkel werden im Kniegelenk abgeschnitten, darauf von der Haut befreit und der eine in ein Schälchen mit 0,75%iger Kochsalzlösung, der andere in eine Amidoguanidinkochsalzlösung (1 : 10 000) gelegt.

1 h. 25 m. Der Unterschenkel im ersteren Schälchen zeigt keine Veränderung, wohl aber zucken die Muskeln des Unterschenkels in dem zweiten Schälchen kräftig. Die Zuckungen schwinden auf Zusatz von 30 Tropfen Curare zur Amidoguanidinkochsalzlösung völlig.

Versuch 29. Am 30. I. 4 h. 40 m. wird ein Frosch getödtet. Die ganzen Unterschenkel werden im Kniegelenk abgeschnitten und von der Haut befreit. Der eine Unterschenkel wird in eine Amidoguanidinkochsalzlösung (1 : 10 000) gelegt, der andere in eine ebensolche Lösung, der aber 10 Tropfen Curare zugesetzt sind. Um 5 h. 10 m. zucken die Muskeln beider Unterschenkel. Es wird nun zur Lösung im zweiten Schälchen weiter Curare zugesetzt und gelingt es durch Zuführung von in toto 25 Tropfen Curare, die Zuckungen der Muskeln aufzuheben. Im ersten Schälchen, welches kein Curare enthielt, zucken die Muskeln des Unterschenkels noch um 7 h.

Wie wir aus diesen Fällen ersehen, gelang es stets, wenn auch langsam und erst nach Zuführung von verhältnissmässig viel Curare die Muskelzuckungen zum Schweigen zu bringen. Das Amidoguanidin wirkt demnach auf dieselben Elemente reizend, auf welche Curare lähmend einwirkt, dies sind die peripheren Enden der motorischen Nerven.

e) Wirkung auf die Muskelsubstanz.

Versuch 30. 24. IV. 5 h. Nach Tödtung eines Frosches werden an demselben die Mm. gastrocnemii freigelegt und an ihrer Ursprungs- und Insertionsstelle herausgeschnitten. Der eine Muskel wird in ein Schälchen, welches 10 ccm 0,75%iger Kochsalzlösung + 30 Tropfen Curare, der andere in ein Schälchen, welches eine Amidoguanidinkochsalzlösung im Verhältniss 1 : 10 000 + 30 Tropfen Curare enthielt, gelegt. Des Curare wegen vermag das Amidoguanidin nicht, den Muskel in Zuckungen zu versetzen. Im Laufe zweier Stunden wurden die Muskeln in den beiden Schälchen öfter mit elektrischen Strömen von gleicher Stärke gereizt, doch liessen sich keine Unterschiede in der Erregbarkeit der beiden Muskeln wahrnehmen. Das Amidoguanidin hat somit keinen Einfluss auf die Muskelsubstanz.

f) Wirkung auf das Herz.

Die Wirkung des Amidoguanidins auf das Herz wurde auf folgende drei Arten geprüft: a) am ausgeschnittenen Froschherz vermittelst des Williams'schen Apparats, b) an einem künstlich freigelegten Froschherz, c) an einem Frosch, dem nach Vergiftung mit A. das Herz künstlich freigelegt und dann Muscarin aufgeträufelt wurde.

α) Durchströmungsversuch durch das ausgeschnittene Froschherz am Williams'schen Apparat.

Versuch 31. Die Anordnung war dieselbe, wie früher beim Guanidin mitgetheilt worden ist; der Versuch ergab aber trotz Zuführung grosser Mengen Gift zur Durchströmungsflüssigkeit und 2stündiger Beobachtung gar keinen nennenswerthen Effect, so dass es werthlos wäre, die genauen Zahlen zu referiren.

Aus diesem Versuche muss ich schliessen, dass das Amidoguanidin auf die Leistungsfähigkeit des Herzens keinen schädigenden Einfluss hat.

β) Versuche an Fröschen, denen das Herz künstlich freigelegt worden war.

Zu diesem Behuf wurde der Frosch auf einem Brett fixirt, durch Ausschneiden eines herzförmigen Hautlappens der untere Theil des Brustbeins freigelegt, derselbe exstirpirt, der Herzbeutel aufgeschnitten und das Herz hervorgedrängt.

Versuch 32. Nachdem ein Froschherz in der eben angegebenen Weise sichtbar gemacht worden war, wurde die Anzahl der Herzschläge pro Minute bestimmt und abgewartet, bis eine gewisse Constanz für dieselben eintrat. Als Norm wurden 39—41 Herzschläge pro Minute verzeichnet.

16. III.

4 h. 55 m.	Injection von **10 mg** A. unter die Haut eines Oberschenkels.
56 m.	Pro Minute 45 Pulse.
59 m.	„ „ 45 „
5 h. 2 m.	„ „ 45 „
4 m.	„ „ 45 „
5 m.	Injection von **10 mg** A. unter die Haut.
9 m.	Pro Minute 45 Pulse.
13 m.	„ „ 45 „
16 m.	„ „ 43 „ Es beginnen Muskelzuckungen im Oberschenkel.
23 m.	Pro Minute 47 Pulse.
26 m.	„ „ 43 „
30 m.	„ „ 43 „
33 m.	„ „ 43 „
35 m.	Injection von **25 mg** A. unter die Haut.
36 m.	Pro Minute 44 Pulse.
42 m.	„ „ 43 „
47 m.	„ „ 40 „
50 m.	„ „ 39 „
52 m.	„ „ 39 „
5 h. 54 m.	Pro Minute 39 Pulse. Zuckungen der Muskeln des Unterschenkels.
6 h. 2 m.	Pro Minute 37 Pulse.
7 m.	„ „ 38 „
12 m.	„ „ 40 „ Die Pupillen sind erweitert.
16 m.	Injection von **50 mg** A. unter die Haut.
18 m.	Pro Minute 39 Pulse.
23 m.	„ „ 33 „
34 m.	„ „ 36 „
39 m.	„ „ 35 „
45 m.	„ „ 33 „ Der Frosch reagirt nicht mehr auf Reize.
52 m.	Pro Minute 19 Pulse.
57 m.	„ „ 15 „
59 m.	„ „ 18 „ Der Frosch wird losgebunden. Er bleibt mit ausgestreckten Extremitäten auf dem Rücken liegen.
17. III.	Der Frosch ist todt.

Versuch 33. Das Herz wird einem Frosch freigelegt und als Norm der Herzschläge 49—51 pro Minute festgestellt.

31. III.

4 h. 40 m.	Injection von **60 mg** A. unter die Haut des rechten Oberschenkels.
44 m.	Pro Minute 59 Pulse.
46 m.	„ „ 57 „
48 m.	„ „ 57 „
55 m.	„ „ 50 „ Zuckungen der Muskeln des rechten Oberschenkels.
59 m.	Pro Minute 49 Pulse.
5 h. 1 m.	„ „ 48 „
5 m.	„ „ 48 „
10 m.	„ „ 47 „
14 m.	„ „ 46 „
16 m.	„ „ 46 „
18 m.	„ „ 46 „ Die Pupillen sind erweitert.
22 m.	Pro Minute 45 Pulse.
24 m.	„ „ 46 „
29 m.	„ „ 45 „
5 h. 31 m.	Pro Minute 44 Pulse.
39 m.	„ „ 43 „
43 m.	„ „ 43 „
46 m.	„ „ 43 „
49 m.	„ „ 43 „
53 m.	„ „ 42 „
55 m.	„ „ 41 „
59 m.	„ „ 41 „
6 h. 2 m.	„ „ 41 „
3 m.	„ „ 41 „
10 m.	„ „ 40 „
20 m.	„ „ 39 „
23 m.	„ „ 39 „
30 m.	„ „ 37 „
34 m.	„ „ 37 „
37 m.	„ „ 38 „
42 m.	„ „ 37 „
1. IV. 10 h.	Schwache, spärliche Herzschläge.
2. IV. 10 h.	Der Frosch ist todt.

Die Versuche am künstlich freigelegten Froschherz lehren uns, dass das Amidoguanidin nur in grosser Dosis und sehr langsam die Herzthätigkeit herabsetzt. Wir können daher für das Amidoguanidin ebenso wie für das Guanidin sagen, dass es kein eigentliches Herzgift ist.

γ) Versuch an einem Frosch, dem auf der Höhe der Amidoguanidinvergiftung das Herz freigelegt und Muskarin aufgeträufelt wird.

Versuch 34. 22. IV. 4 h. 40 m. Einem Frosch werden **40 mg A.** unter die Rückenhaut gespritzt.

5 h. 15 m. Freilegung des Herzens. 44 Herzschläge in der Minute.

5 h. 30 m. Zuckungen der Muskeln des Rückens und der Oberschenkel. Erweiterung der Pupillen. 44 Herzschläge pro Minute.

5 h. 35 m. Es wird ein Tropfen einer farblosen Muskarinlösung von unbekannter Concentration, aber gut wirksam, auf das Herz aufgeträufelt.

5 h. 36 m.	Pro Minute	38	Pulse.	5 h. 52 m.	Pro Minute	4	Pulse.
38 m.	„ „	27	„	54 m.	„ „	4	„
40 m.	„ „	4	„	6 h. — m.	„ „	4	„
42 m.	„ „	7	„	24 m.	„ „	4	„
44 m.	„ „	8	„	30 m.	„ „	0	„ Aufträufeln von Atropinlösung bringt das Herz wieder zum Schlagen.
46 m.	„ „	6	„				
48 m.	„ „	4	„				
50 m.	„ „	4	„				

Wir sehen hieraus, dass das Amidoguanidin gleich dem Guanidin die Fähigkeit besitzt, den Muscarinstillstand des Herzens zu verzögern, denn sonst wäre sofort Herzstillstand eingetreten.

g) Wirkung auf die Froschpupille.

Da ich erst spät meine Aufmerksamkeit auf die Verhältnisse der Pupillen beim Frosch richtete, findet sich nur bei wenigen Versuchen die Angabe, dass die Pupillen durch Amidoguanidin erweitert wurden, nämlich in den Versuchen 34—36. Eine geringe Erweiterung der Pupillen scheint aber in der That durch das Amidoguanidin hervorgerufen zu werden und zwar sowohl bei Injection des Giftes unter die Haut, als beim Aufträufeln desselben auf das Auge, wie folgender Versuch zeigt.

Versuch 35. 31. III. 5 h. 30 m. Einem Frosch wurden auf das eine Auge einige Tropfen Amidoguanidinlösung aufgeträufelt. Nach einer Stunde zeigte sich diese Pupille gegenüber der anderen, welche kein Gift aufgeträufelt erhalten hatte, erweitert.

Dies ist von einigem Interesse, da die pupillenerweiternde Kraft unseres gewöhnlichen Mydriaticums, des Atropins, beim Frosch recht unbedeutend ist.

B. Versuche an Säugethieren.

a) Allgemeinwirkungen.

Versuch 36. Am 11. II. 12 h. 40 m. werden einer Katze von 2200 g 320 mg salzsaures A. unter die Haut gespritzt, d. h. **145 mg pro Kilo.** Die Katze ist nach der Injection sehr unruhig, dreht sich viel umher, legt sich hin und springt dann gleich wieder auf. Allmählig wird sie ruhiger und am Tage darauf scheint sie sich erholt zu haben.

17\. II. 12 h. 40 m. Injection von 450 mg A. unter die Haut, d. h. **245 mg pro Kilo.** Es tritt keine Wirkung ein.

19\. II. 10 h. 15 m. Injection von 1,0 g in die Vena jugul., d. h. **454 mg pro Kilo.** Die Katze ist während der Injection sehr unruhig und zeigt starken Speichelfluss. Die Athmung ist langsam. Losgebunden, zog sich die Katze in eine Ecke des Käfigs still zurück und bekam alsbald mehrmaliges Erbrechen. 78 Respirationen in der Minute.

20\. II. Der Appetit ist schlecht.

21\. II. Erholung.

1\. III. Die Katze frisst nicht. Durchfall.

2\. III. Tod.

Bei der Section fanden sich nur mehrfache Ekchymosen in der Schleimhaut des Rectums.

Versuch 37. Am 16. III. 10 h. 35 m. werden einer Katze von 2650 g 1,16 g salpetersaures A. in die Jugularvene injicirt, d. h. **446 mg pro Kilo.** Die Athmung ist während der Injectionen auf 180 Respirationen in der Minute gestiegen. Die Pulsfrequenz beträgt 150 pro Minute. Die Pupillen sind weit. Losgebunden, bleibt die Katze auf der Stelle liegen, wo man sie hinlegte und alsbald wird der ganze Körper von heftigen Krämpfen befallen. Die Dauer des Anfalls beträgt 2 Minuten. Nach dem Anfall bleibt die Katze anfangs still liegen, darauf richtet sie sich zwar auf, fällt aber gleich wieder hin. Bis 12 h. 25 m. passirt sonst weiter nichts, als dass die Katze nach einigen Minuten des Liegens immer wieder Gehversuche anstellt, die auch allmählig besser werden, aber über einige Schritte nicht hinausführen. Nach dieser Anstrengung fällt die Katze stets erschöpft hin. Bei Berührung beisst sie.

12 h. 25 m. Zweiter Krampfanfall. Zunächst beginnt der Kopf zu zucken, dann die Extremitäten der rechten Seite und endlich die der linken Seite. Die Pupillen sind sehr weit. Dauer des Krampfanfalls 4 Minuten. Die Zuckungen hören zuerst auf der rechten und dann auf der linken Seite auf. Nach dem Anfall bleibt die Katze anfangs still liegen. 168 Pulse und 144 Respirationen in der Minute. Darauf werden wieder Gehversuche gemacht, die bis 1 h. 30 m. soweit gediehen sind, dass der Katze grössere Spaziergänge trägen Schrittes in der Stube gelingen. Von 1 h. 30 m. bis 4 h. wird die Katze nicht beobachtet. Um 4 h. 16 m. wird die Katze wiederum von einem heftigen Krampfanfall betroffen, der zuerst die hinteren, dann die vorderen Extremitäten und endlich den Kopf betrifft. Dauer 4 Minuten. Nach dem Anfall grosse Mattigkeit.

5 h. 43 m. Klonische Zuckungen in den Extremitäten.

45 m. Krampfanfall, der in den Extremitäten der linken Seite beginnt, auf diejenigen der rechten Seite übergeht und endlich den ganzen Körper erfasst.

6 h. 27 m. Krampfanfall von 6 Minuten Dauer. Die Zuckungen sind nicht so stark, wie bei den früheren Anfällen.

17\. III. Tod.

Bei der Section fanden sich einige kleine Ekchymosen in der Schleimhaut des Magens.

Versuch 38. Am 21. II. 10 h. 15 m. werden einer Hündin von 3800 g 2,1 g salzsaures A. in die Vena jugul. injicirt, d. h. **552 mg pro Kilo.** Dauer der Einspritzung 1 Stunde. Während der Einspritzung erwies sich das Thier sehr unruhig. Speichelfluss. Harn- und Kothabgang. Als die Hündin losgebunden worden war, vermochte sie nur unsicher zu gehen. Nach einigen Minuten trat Erbrechen ein, das sich um 11 h. 35 m. wiederholte. Es erfolgte gleichfalls ein dünnflüssiger Stuhl. Das Gehen ist erschwert, weil die Hündin mit den hinteren Extremitäten einknickt. Sie liegt meist still.

12 h. 15 m. Klonische Zuckungen in den Extremitäten, worauf die Hündin auf die Seite fällt und in dieser Lage verharrt. Die Athmung ist sehr langsam.

12 h. 39 m. Tonische Zuckungen in den Extremitäten und im Unterkiefer. Dauer 2 Minuten. Nach diesem Krampfanfall streckt das Thier

seine Extremitäten aus, liegt völlig unbeweglich da, reagirt nicht auf Reize, athmet aber noch schwach.

12 h. 50 m. Bei Erschütterungen des Fussbodens zucken die Ohren und die Augenlider.

1 h. — m. Bei Anruf zuckt das Thier mit den Ohren und den Extremitäten. 36 Pulse in der Minute. Der Puls ist kräftig.

30 m. Status idem.

3 h. — m. Tod.

Section. Ekchymosen unter dem Pericard an der Atrioventriculargrenze und an der Mitralis.

Versuch 39. Katze von 2550 g Gewicht.

17. III. 12 h. — m. Injection von 1,14 g, d. h. **456 mg pro Kilo,** salpetersaurem A. in die linke Vena jugul.

10 m. Erbrechen, das sich nach 1/4 Stunde wiederholt.

18. III. Die Katze frisst mit Unlust.

19. III. 11 h. — m. Injection von 1,09 g, d. h. **436 mg pro Kilo,** salpetersaurem A. in die rechte Vena jugul. Während der Injection geräth die Katze in heftige Zuckungen, so dass die Vene schnell unterbunden, und die Katze von den Fesseln befreit werden muss. Losgebunden, legt sich das Thier auf die Seite und verharrt in dieser Lage.

30 m. Die Katze wirft sich hin und her, der Kopf wird nach hinten gebogen, der Rücken opisthotonisch gestreckt, die Extremitäten zucken. Dauer des Anfalls 1 Minute.

1 h. — m. Heftiger Krampfanfall.

4 h. 15 m. Klonische Zuckungen in den Vorderbeinen.

30 m. Tod.

Die sofort nach dem Tode ausgeführte Section führte zahlreiche runde, linsen- und erbsengrosse Geschwüre auf den Falten des Magens und zwischen denselben zum Vorschein. An den übrigen Organen liess sich nichts Auffälliges bemerken. Die Katze erwies sich als trächtig. Das Schafwasser und der Harn aus der Harnblase wurden auf A. untersucht; cf. p. 261.

Gleichwie das Guanidin veranlasst auch das Amidoguanidin bei Säugethieren, von denen Katzen und eine Hündin zur Anwendung kamen, sowohl nach subcutaner, als intravenöser Injection zunächst Erbrechen, darauf Krampfanfälle. Diese scheinen sich aber von den für das Guanidin beschriebenen insofern zu unterscheiden, als sie nicht continuirlich stunden-, ja tagelang anhalten, sondern nur einige Minuten währen, sich aber nach bald längeren, bald kürzeren Pausen wiederholen. Die Zuckungen erfassen nicht plötzlich alle Extremitäten, sondern meist zuerst diejenigen der einen Körperhälfte, um allmählig auf die andere Seite überzugreifen. Nach den Krämpfen besteht hochgradige Ermattung, von der sich die Thiere nur langsam erholen, bis sie ein neuer Anfall erschöpft.

Die Respiration war auf der Höhe der Vergiftung beschleunigt. Die Krampfbewegungen können in einzelnen Fällen nach intravenöser Injection von selbst so hohen Dosen wie 450 mg pro Kilo ausbleiben, und es kommt nur zu Erbrechen. Diese Variabilität des Effectes liess sich nicht auf die Verschiedenheit der Präparate zurückführen, da sie sowohl bei Anwendung des salzsauren, als des salpetersauren Amidoguanidins zur Geltung kam und muss daher wohl durch äussere Umstände bedingt worden sein, die sich nicht näher eruiren liessen. Das eine Mal starb das Thier nach 12 Tagen, ohne dass die Section die Todesursache klar stellte; das andere Mal führte eine zweite Injection den Tod herbei. In allen Versuchen starben die Thiere innerhalb 24 Stunden, sobald Krämpfe hervorgerufen wurden. Bei den Sectionen

stiess man meist auf Ekchymosen, deren Sitz bald der Darm, bald der Magen, bald die linke Herzklappe war. Es wurden aber auch Geschwüre zwischen und auf den Falten des Magens beobachtet.

Per os liess sich das Amidoguanidin nicht appliciren, da es erbrochen wurde. Einem Kaninchen, welche bekanntlich nicht erbrechen, wurde 1 g vermittelst Schlundsonde zugeführt, ohne Vergiftungserscheinungen zu erzeugen. Das Amidoguanidin ist also nur wenig giftig.

Die Krampfanfälle nach subcutaner und intravenöser Injection, welche anscheinend mit Bewusstlosigkeit einhergehen, da die Thiere während derselben und auch eine Zeitlang nach denselben auf Reize gar nicht reagiren, gehen wohl ohne Zweifel vom Centralnervensystem aus. Es muss unser grösstes Verwundern erregen, dass das Amidoguanidin bei seiner nahen Verwandtschaft mit dem Hydrazin so ausserordentlich viel ungiftiger ist, als das letztere. Dies erklärt sich wohl aus der schon oben besprochenen Verschiedenheit der Wirkung aufs Blut, soweit wir sie extra corpus feststellen konnten.

b) Wirkung auf das Blut.

Die Wirkung auf das Blut der lebenden Thiere wurde nach drei Richtungen hin geprüft, nämlich in Bezug auf das Blutserum, dann auf die rothen Blutkörperchen und endlich auf das spectroskopische Verhalten des Blutes, jedoch erwies sich das Amidoguanidin in allen drei Hinsichten als unwirksam. Es wird im Blute offenbar gar nicht zersetzt. Dies stimmt also zu den Versuchen extra corpus recht gut.

c) Wirkung auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz.

Versuch 40. Am 20. III. um 11 h. wurde einem Kater von 3500 g Körpergewicht in die linke Vena jugul. eine Canüle für Injectionen und in die rechte Art. carotis eine Canüle, welche die Arterie mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung setzte, eingebunden. Der Sympathicus und der Vagus wurden rechterseits freipräparirt und durchschnitten (cf. Wirkung auf die Pupille). Tracheotomie. Nachdem eine gewisse Norm der Blutdruckschwankungen, 160—170 mm Hg in der Carotis pro Minute, constatirt worden war, wurde das Thier curarisirt und die künstliche Athmung eingeleitet. Anfangs traten colossale Schwankungen des Blutdrucks ein, nämlich von 130—220 mm Hg pro Minute, die sogen. Traube-Hering'schen Perioden, allmählig aber macht sich wieder eine Regelmässigkeit der Schwankung von 120—140 mm Hg pro Minute geltend. Jetzt konnte mit den Injectionen des salpetersauren A. begonnen werden. Es wurden je 70 mg auf einmal eingespritzt und zwar alle 10 Minuten, später rascher. Unmittelbar nach den Injectionen wurde ein Sinken des Blutdrucks verzeichnet, gleich darauf kehrte er wieder zur früheren Norm zurück. Erst als 770 mg, d. h. **220 mg pro Kilo,** zugeführt worden waren, stiegen die Blutdruckwerthe auf 200—240 mm Hg pro Minute, blieben nun constant hoch und sanken nur im Moment der Injectionen ein wenig. Als 3 ½ Stunden nach Beginn des Versuches 2,5 g A., d. h. 714 mg pro Kilo, applicirt worden waren, begann der Blutdruck langsam zu fallen, und als die Katze in toto 2,8 g, d. h. **770 mg pro Kilo,** Gift bekommen hatte, erfolgte der Tod.

Die gleichzeitig vorgenommene Beobachtung der Pulsfrequenz ergab folgendes Resultat: Die anfängliche Norm der Pulsschläge betrug 160. Nach der Curarisation trat Erhöhung und Unregelmässigkeit der Frequenz ein. Zwischen 160 und 200 Schlägen pro Minute schwankte die Pulszahl. Die Injectionen von A. blieben im Allgemeinen ohne Wirkung; erst als zu Ende des Versuchs der Blutdruck bereits zu fallen begann, überraschte es, dass die Pulsschläge kräftig

waren und ziemlich regelmässig 160mal in der Minute auftraten. In der Agone natürlich wurde der Puls schwach und langsam.

Das Amidoguanidin hat weder auf den Blutdruck, noch auf die Pulsfrequenz einen nennenswerthen Einfluss.

d) Wirkung auf die Pupille.

Die ständig wiederkehrende Erscheinung, dass die Pupillen sich während der Krampfanfälle erweiterten, forderte zu näherer Untersuchung auf. Dem Kater, welcher für den Blutdruckversuch zur Anwendung kam, wurden, wie erwähnt worden ist, vor Injection des Amidoguanidins rechterseits der Sympathicus und der Vagus durchschnitten. Der Effect dieser Operation war eine enge rechte und normal weite linke Pupille. Mit den Injectionen des Amidoguanidins erweiterte sich die linke Pupille immer mehr und mehr, während die rechte eng blieb. Erst als die Erweiterung auf der linken Seite bis zum Maximum gediehen war, d. h. als das Gift tödtlich zu wirken anfing, erweiterte sich allmählig auch die rechte Pupille, so dass im Moment des Todes beide weit waren. Das Zustandekommen dieser schliesslichen Erweiterung trotz Durchschneidung der Nerven ist das gewöhnliche Todesphänomen. Sicher ist, dass die Pupille durch Amidoguanidin prompt erweitert wird und da, wie wir sahen, die Durchschneidung des Sympathico-Vagus der Erweiterung vorbeugt, liegt die Annahme einer reizenden Wirkung auf das die Pupille erweiternde Centrum nahe. Gestützt wird diese Annahme durch den Befund, dass Aufträufeln von Amidoguanidin auf ein Auge keine Veränderung in der Weite der Pupille verursacht. Der Vagus liess sich, ebenso wie beim Guanidin, bald nach der Amidoguanidinvergiftung selbst durch starke elektrische Reize nicht erregen. Diese Erscheinung dürfte für eine Lähmung der Herzfasern des Vagus sprechen.

3. Benzalamidoguanidin.

A. Versuche an Fröschen.

a) Wirkung nach subcutaner Injection.

Versuch 41. Am 4. III. 11 h. 25 m. wird **1 mg** B.[1]) unter die Rückenhaut einer Rana temporaria gespritzt. Es tritt keine Wirkung ein.

Versuch 42. Am 4. III. 11 h. 25 m. wird einer R. temporaria linkerseits **1 mg,** rechterseits **2 mg** B. unter die Haut des Oberschenkels eingespritzt.
4. III. 4 h. Der Frosch erträgt die Rückenlage.
5. III. Der Frosch ist ganz munter.

Versuch 43.

28. II. 10 h. 20 m. Injection von **5 mg** B. unter die Rückenhaut einer R. temporaria, wonach Unruhe eintritt.
12 h. 15 m. Die Bewegungen sind träge geworden und die Rückenlage wird ertragen.
30 m. Das Herz wird durch einen Fensterschnitt freigelegt. Die Frequenz der Herzcontractionen beträgt 37, die Intensität derselben ist gering.

---

[1]) Die Abkürzung B. bedeutet Benzalamidoguanidin.

28. II. 1 h. — m. Der Frosch liegt im Allgemeinen unbeweglich da. Er reagirt weder auf mechanische, noch chemische Reize, sondern nur bei starken, auf die Haut über dem Rückenmark applicirten elektrischen Reizen contrahirt er die Extremitäten.
20 m. Es erfolgen 23 Herzschläge in der Minute.
4 h. — m. Der Frosch ist todt.

Versuch 44.

29. II. 11 h. 55 m. Injection von **20 mg** B. unter die Rückenhaut einer R. temporaria. Alsbald erfolgt starke Schleimabsonderung.
12 h. 10 m. Der Frosch springt nicht mehr, sondern kriecht nur noch.
30 m. Die Rückenlage wird ertragen. Die Hinterbeine sind contrahirt.
1 h. 30 m. Der Frosch liegt auf dem Bauch und macht gelegentlich gleichzeitig mit allen Extremitäten vergebliche Versuche, sich fortzubewegen.
40 m. Der Frosch liegt wie todt da. Mechanische Reize sind ohne Wirkung, starke chemische und starke elektrische Reize bewirken noch schwache Contractionen der Extremitäten. Das Herz wird freigelegt. Die Thätigkeit des Herzens ist schwach.
5 h. — m. Der Frosch ist todt.

Versuch 45.

21. IV. 10 h. 15 m. Injection von **30 mg** B. unter die Rückenhaut einer R. temporaria.
35 m. Die Bewegungen sind sehr träge, meist nimmt der Frosch ein und dieselbe Stellung ein.
11 h. — m. Der Frosch liegt mit ausgestreckten Extremitäten da, reagirt nicht auf Reize. Es wird die Haut eines Oberschenkels abpräparirt und der N. ischiadicus freigelegt. Bei directer Reizung des Nerven oder der Muskeln mit starken elektrischen Strömen treten Zuckungen der ganzen Extremität, resp. der einzelnen Muskeln ein.
2 h. — m. Status idem.
4 h. — m. Der Frosch ist todt.

Ganz anders, als die beiden früher besprochenen Substanzen, wirkt, wie diese Versuche darthun, das Benzalamidoguanidin auf die Frösche. Dort gab es ein lebhaftes Hin- und Herwogen der Muskeln, so dass die einzelnen Glieder nach verschiedenen Seiten gezerrt wurden; hier bewegt sich auf der Höhe der Vergiftung kein Glied, sondern träge und apathisch verharrt der Frosch in ein und derselben Stellung. Dieses Trägheitsstadium tritt je nach der eingespritzten Dosis verschieden rasch ein, bei kleinen Mengen nach einigen Stunden, bei grösseren bereits nach Minuten. Während sich der Frosch von 3 mg allmählig wieder erholt, schreiten nach der Einspritzung von 5 mg die Lähmungserscheinungen weiter fort, um schliesslich zum Tode zu führen. Nach Injection von 20, resp. 30 mg erfolgte der Tod bereits nach einigen Stunden. Als minimale Dosis, welche pro Thier tödtlich wirkt, erwiesen sich 5 mg.

Was die Ursache der beobachteten Erscheinungen anbetrifft, so spricht die mit Aufhebung der Willkürbewegungen beginnende Lähmung für eine *paralysirende Wirkung des Benzalamidoguanidins auf das Centralnervensystem*. Wir werden sehen, dass bei Warmblütern die Erscheinungen ganz anders sind.

b) Wirkung auf das Herz.

Die Wirkung auf das Herz wurde sowohl am ausgeschnittenen Froschherz vermittelst des Williams'schen Apparats, als auch am künstlich freigelegten Froschherz geprüft. Als Durchströmungsflüssigkeit wurde, wie früher, eine Mischung von 60 Theilen Rinderblut und 40 Theilen 0,75 %iger Kochsalzlösung benutzt. In der Tabelle bedeutet T = Zeit, P = Pulsfrequenz pro Minute und Q = Quantität der pro Minute durch den Apparat gepumpten Blutmischung in Kubikcentimeter.

α) Durchströmungsversuch am ausgeschnittenen Froschherz vermittelst des Williams'schen Apparats.

Versuch 46.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
12 h. 41 m.	35	3,0	50 ccm Blutmischung.
43 m.	35	3,0	
45 m.	33	3,0	Normal.
47 m.	35	3,0	
49 m.	32	1,5	Zuführung von 10 mg Benzalamidoguanidin : 50 Blutmischung. Concentration 1 : 5000.
51 m.	27	1,25	
53 m.	26	1,0	
55 m.	28	1,0	
57 m.	25	1,0	
59 m.	25	1,0	
1 h. 3 m.	23	1,0	
5 m.	22	1,0	
9 m.	21	1,0	
13 m.	20	0,75	Viel stärker als die Frequenz ist die Intensität der Pulse gesunken, so dass bei oberflächlichem Hinsehen das Herz still zu stehen scheint.
15 m.	19	0,5	
17 m.	18	0,5	
19 m.	18	0,5	
22 m.	17	0,25	
24 m.	17	0,25	
26 m.	17	0,4	
28 m.	17	0,25	
33 m.	16	0,25	
35 m.	16	0,25	
40 m.	0	0	Das Herz steht still; daher Ersatz des vergifteten Blutes durch normales.
			Allmählig beginnt das Herz wieder zu schlagen, und nachdem das reine Blut ca. 10 Min. durchgeströmt war, konnten folgende Zahlen notirt werden.
54 m.	32	3,5	
58 m.	32	4,0	50 ccm Blutmischung.
2 h. — m.	34	4,0	
2 m.	33	2,75	
4 m.	31	2,5	
6 m.	17	3,0	
8 m.	21	3,0	
10 m.	21	3,0	Es wird nun wieder der Zufluss der unvergifteten Blutmischung aufgehoben und die früher benutzte Giftblutmischung zugeleitet.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
2 h. 15 m.	29	3,5	10 mg B. : 50 ccm Blutmischung.
20 m.	24	2,0	
25 m.	19	1,75	Die Pulse setzen periodisch aus.
30 m.	19	1,75	
35 m.	19	1,75	
40 m.	19	1,75	
45 m.	17	1,5	
50 m.	13	1,5	
4 h. — m.	0	0	Das Herz steht still.
5 h. — m.	26	0	Absperrung des Zuflusses der Giftblutmischung und Zuleitung der normalen Blutmischung. Das Herz beginnt nochmals zu schlagen.

Versuch 47.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
6 h. 26 m.	48	2,0	50 ccm Blutmischung.
28 m.	47	2,0	
30 m.	47	2,0	Normal.
32 m.	47	2,0	
37 m.	46	2,5	Zuführung von 5 mg B. : 50 Blutmischung. Concentration 1 : 10 000.
39 m.	46	2,5	
41 m.	45	2,5	
43 m.	44	2,5	
45 m.	42	2,25	
47 m.	42	2,25	
49 m.	40	2,25	
51 m.	41	2,0	
53 m.	41	2,0	
7 h. — m.	40	1,0	Noch 5 mg B. : 50 Blutmischung. Concentration 1 : 5000.
5 m.	42	1,0	
10 m.	45	0,75	
15 m.	45	1,0	
20 m.	41	1,0	
22 m.	40	1,0	
25 m.	39	1,0	
27 m.	37	1,0	
29 m.	35	1,0	Der Versuch musste unterbrochen werden.

Diese beiden Versuche zeigen, dass das Benzalamidoguanidin erst in verhältnissmässig grosser Dosis, d. h. in einer Concentration von 1 : 5000 lähmend auf das Herz wirkt und zwar geht das Pulsvolumen etwas schneller herab, als die Pulsfrequenz. Die Lähmung ist aber dann nicht einmal eine absolute, denn durch Auswaschen des Herzens mit normaler Blutmischung veranlasst man von neuem Contractionen.

β) Versuche an Fröschen, denen das Herz künstlich freigelegt worden war.

Die Freilegung geschah in der früher beschriebenen Weise.

Versuch 48. 28. II.

4 h. 40 m. Pro Minute 38 Pulse.
44 m. „ „ 38 „
52 m. „ „ 39 „
54 m. „ „ 36 „
56 m. „ „ 42 „ Injection von 5 mg B. unter die Haut des einen Oberschenkels.
5 h. 2 m. Pro Minute 39 Pulse.
4 m. „ „ 37 „
6 m. „ „ 36 „
8 m. „ „ 35 „
10 m. „ „ 33 „
15 m. „ „ 34 „
20 m. „ „ 29 „
25 m. „ „ 27 „
5 h. 30 m. Pro Minute 27 Pulse.
35 m. „ „ 27 „
6 h. — m. „ „ 25 „
15 m. „ „ 25 „ Injection von 5 mg B. unter die Haut des anderen Oberschenkels.
17 m. Pro Minute 25 Pulse.
20 m. „ „ 24 „
25 m. „ „ 25 „
30 m. „ „ 24 „
35 m. „ „ 25 „
40 m. „ „ 24 „
45 m. „ „ 23 „
50 m. „ „ 24 „
52 m. „ „ 24 „

Der Frosch wird losgebunden. Er erträgt die Rückenlage. Die Hinterbeine sind steif.

29. II. 10 h. Der Frosch lebt noch, wenn auch die Herzthätigkeit schwach ist.

1. III. Der Frosch ist todt.

Versuch 49. 20. IV.

11 h. 30 m. Pro Minute 53 Pulse.
31 m. „ „ 55 „
32 m. „ „ 54 „
33 m. „ „ 54 „
35 m. „ „ 54 „
37 m. „ „ 53 „ 20 mg B. werden unter die Haut gespritzt.
11 h. 39 m. Pro Minute 47 Pulse.
41 m. „ „ 42 „
43 m. „ „ 34 „
47 m. „ „ 26 „
49 m. „ „ 26 „

Die Versuche am künstlich freigelegten Herzen bestätigen diejenigen am Williams'schen Apparat, nämlich, dass das Benzalamidoguanidin erst in grösseren Dosen die Herzthätigkeit lähmt; es ist also kein eigentliches Herzgift.

Es wurde auch die Wirkung des Muskarins auf einen mit Benzalamidoguanidin vergifteten Frosch geprüft, doch zeigte es sich, dass der Muskarinstillstand des Herzens sofort eintrat. Das Benzalamidoguanidin besitzt demnach nicht die Fähigkeit des Guanidins und Amidoguanidins, den Muskarinstillstand des Herzens zu verzögern.

c) Wirkung auf die Froschpupille.

Bei den Injectionen des Benzalamidoguanidins unter die Haut machte sich zuweilen, aber nicht immer, eine deutliche Pupillenerweiterung bemerkbar. Um mir Gewissheit über diesen Punkt zu verschaffen, träufelte ich einem Frosch Benzalamidoguanidin auf das eine Auge. Nach 2 Stunden liess sich ein eclatanter Unterschied in der Weite beider Pupillen constatiren. Es scheint demnach auch das Benzalamidoguanidin die Pupillen zu erweitern.

B. Versuche an Warmblütern.

a) Allgemeinerscheinungen.

α) Versuche an Katzen.

Versuch 50.

4. II.	12 h. 15 m.	Einer Katze von 3000 g Körpergewicht werden 100 mg B., d. h. **33 mg pro Kilo,** unter die Haut gespritzt.
	18 m.	Erbrechen.
	45 m.	Erbrechen. Die Pupillen sind etwas erweitert.
5. II.		Erholung.
18. II.	11 h. — m.	Injection von 330 mg B. = **110 mg pro Kilo** in die Vena jugul. Während der Einspritzung beginnen die Extremitäten zu zucken, die Athmung wird immer frequenter und dyspnoïsch und plötzlich war der Tod eingetreten.

Die Section ergab keine bemerkenswerthen Veränderungen.

Versuch 51.

18. II.	11 h. 25 m.	Einer Katze von 3900 g Gewicht werden 220 mg B., d. h. **56 mg pro Kilo,** in die Vena jugul. gespritzt. Nach der Einspritzung bleibt die Katze still liegen, zeigt etwas Speichelfluss. Die Pupillen sind grösser als normal.
	12 h. 10 m.	Die Extremitäten gerathen plötzlich in heftige Zuckungen, desgleichen auch der Kopf. Die Pupillen sind stark erweitert.
	50 m.	Zweiter epileptischer Anfall, dessen Dauer 2 Minuten beträgt.

Von 2—4 h. wurde die Katze nicht beobachtet. Um 4 h. 45 m. erneuter epileptischer Anfall von 2 Minuten Dauer, dem alsbald ein weiterer folgt.

Am Tage darauf hatte sich die Katze erholt.

Versuch 52.

18. II.	4 h. 45 m.	Einer Katze von 2900 g Körpergewicht werden 90 mg B., d. h. **31 mg pro Kilo,** unter die Haut gespritzt. Es erfolgte weder Erbrechen noch ein Krampfanfall.
19. II.	4 h. — m.	Injection von 150 mg B., d. h. **52 mg pro Kilo,** unter die Haut.
	20 m.	Erbrechen.
	6 h. 30 m.	Epileptischer Anfall.
20. II.	Erholung.	

Diese Versuche an Katzen ergeben, dass die subcutane, wie intravenöse Injection von ca. 30 mg B. pro Kilo Erbrechen und Pupillenerweiterung hervorrufen kann, während diejenige von ca. 50 mg pro Kilo Krampfanfälle veranlasst. Nach intravenöser Injection von 100 mg pro Kilo erfolgt sofort Tod.

β) Versuche an Hunden.

Versuch 53.

24. I.	11 h. 30 m.	Injection von **5 mg** B. einer Hündin von 1850 g Gewicht unter die Haut. Keine Wirkung.
	5 h. — m.	Injection von **20 mg** B. unter die Haut. Gleichfalls keine Wirkung.
25. I.	1 h. 30 m.	Injection von **40 mg** B. unter die Haut. Die Hündin wird träge in ihren Bewegungen, liegt meist. Die Pupillen erweitern sich.
27. I.	10 h. 15 m.	Injection von **45 mg** B. unter die Haut. Mattigkeit. Erweiterung der Pupillen.
30. I.	10 h. 50 m.	Injection von 135 mg B., d. h. **75 mg pro Kilo,** unter die Haut. Nach 10 Minuten streckt das Thier den Kopf nach vorn, aus dem Munde tritt Schaum, der Körper beginnt zu zucken. Die Pupillen sind erweitert.

30. I. 11 h. 5 m. Die Hündin wirft sich auf die Seite und bekommt einen heftigen Krampfanfall, der 2 Stunden dauert, bald schwächer, bald stärker werdend.
1 h. 15 m. Das Thier richtet sich auf und versucht zu gehen, was jedoch noch nicht gelingt. Nachmittags haben die Zuckungen aufgehört. Der Gang ist noch taumelnd.
31. I. Erholung.
1. II. Der Hund zittert am ganzen Körper und liegt still da.
2. II. Status idem. Am Abend erfolgt der Tod.

Die Section ergab punktförmige Blutaustritte in die Schleimhaut des Dickdarms; desgleichen Ekchymosen im Endocard des rechten Ventrikels und an der rechten Atrioventricularklappe.

Versuch 54.

2. III. 12 h. — m. Einem Hunde von 4200 g Körpergewicht werden 280 mg B., d. h. **66 mg pro Kilo,** unter die Haut gespritzt. Von 12 h. 15 m. bis 1 h. 35 m. tritt wiederholtes Erbrechen auf.
3. III. 4 h. 30 m. Injection von 270 mg B., d. h. **64 mg pro Kilo,** in die Vena jugul. Die Athmung setzt aus, der Puls ist kaum fühlbar. Bei künstlicher Athmung erholt sich allmählig der Hund, so dass er losgebunden werden kann. Es treten aber nun heftige epileptische Krampfanfälle auf, die sich immerfort wiederholen.
5 h. 10 m. 1,0 Chloralhydrat wird unter die Haut gespritzt. Die Anfälle hören sofort auf. Die Athmung wird ruhig. Die früher erhöhte Pulsfrequenz sinkt auf 108 pro Minute. Der Hund schläft ein.
6 h. 5 m. Der Hund erwacht, hebt den Kopf und zuckt schwach mit den Extremitäten.
7 h. — m. 0,5 Chloralhydrat subcutan.
4. III. Der Hund wird am Morgen todt gefunden.

Die Section ergab Ekchymosen im Rectum und im Endocard des linken Ventrikels.

Aus diesen beiden Versuchen geht hervor, dass das Benzalamidoguanidin bei Hunden, ebenso wie bei den Katzen, im Gegensatz zu Fröschen, epileptische Krämpfe verursacht, dass aber die krampferzeugende Dosis für Hunde etwas höher zu sein scheint, als für Katzen, da wir den einen Tag nach subcutaner Injection von 66 mg pro Kilo nur Erbrechen, den andern Tag nach Injection fast derselben Dosis in das Blut heftige epileptische Krämpfe eintreten sahen. Es ist anzunehmen, dass der Körper noch nicht alles am Tage vorher aufgenommene Gift ausgeschieden hatte. Die Hunde erlagen in beiden Fällen allmählig den Krämpfen und die Section ergab den unter solchen Umständen gewöhnlichen Befund, nämlich Ekchymosen im Rectum und im Endocard der Ventrikel. Chloralhydrat bringt die Anfälle zum Schwinden.

γ) Versuch an einem Kaninchen.

Versuch 55.

18. II. 9 h. 45 m. Einem Kaninchen von 2250 g Körpergewicht werden 2,1 g B., d. h. **933 mg pro Kilo,** vermittelst Schlundsonde eingeführt.
10 h. 10 m. Zuckungen des Kopfes.
30 m. Zuckungen in den vorderen Extremitäten.
11 h. 15 m. Epileptischer Anfall.
25 m. Tod.

Die Section ergab nichts Bemerkenswerthes.

Nach etwas weniger als 2 Stunden trat also bei einem Kaninchen, welchem per os 933 mg B. pro Kilo zugeführt worden waren, ein

heftiger epileptischer Anfall auf, dem es erlag. Das Benzalamidoguanidin bewirkt somit auch nach Eingabe in den Magen Krampfanfälle.

δ) Versuche an Vögeln.

Versuch 56.

24. II.	4 h. 15 m.	Injection von 45 mg B., d. h. **34 mg pro Kilo,** einem Hahn von 1300 g Gewicht unter die Haut. Keine Wirkung.
25. II.	3 h. 30 m.	Subcutane Injection von 90 mg B., d. h. **69 mg pro Kilo.**
29. II.	10 h. 20 m.	Subcutane Injection von 135 mg B., d. h. **103 mg pro Kilo.**
	12 h. 30 m.	Der Hahn sitzt still im Käfig, die Federn sträuben sich vom Körper ab, der Schnabel ist geöffnet. Beim Oeffnen des Käfigs versucht der Hahn nicht zu entfliehen, sondern kauert sich zusammen.
	1 h. — m.	Der Hahn wird aus dem Käfig herausgenommen; er kann nicht fliegen.
	5 h. — m.	Der Hahn wirft sich hin und her. Die Füsse machen zuckende Bewegungen.
	6 h. — m.	Erneuter Krampfanfall.
1. III.		Der Hahn hat noch keinen Appetit.
2. III.		Erholung.
4. III.	4 h. 36 m.	Injection von 160 mg B., d. h. **123 mg pro Kilo,** unter die Haut.
	45 m.	Der Hahn kann nicht mehr fliegen. Die Bewegungen sind sehr träge.
	5 h. 45 m.	Der Hahn liegt still im Käfig.
	50 m.	Krampfanfall, der bis 6 h. anhält. Es wird nun 0,5 g Chloralhydrat unter die Haut gespritzt. Es treten nach dieser Injection noch zwei Krampfanfälle ein, darauf wird der Hahn ruhig.
	6 h. 40 m.	Der Hahn wird aus dem Käfig genommen und bekommt sofort wieder einen Anfall.
	50 m.	Injection von 0,25 g Chloralhydrat unter die Haut.
5. III.		Der Hahn ist todt.

Versuch 57.

6. III.	4 h. 35 m.	Einer Taube von 270 g Gewicht werden **40 mg** B. unter die Haut gespritzt.
	5 h. 16 m.	Die Taube fällt vom Stabe, auf dem sie sass. Um aufrecht stehen zu können, stützt sie sich mit dem Schwanz. Mit dem Kopf werden Bewegungen nach rechts und links ausgeführt.
	34 m.	Sie bekommt ein wenig Chloralhydrat unter die Haut gespritzt und schläft ein.
	6 h. 30 m.	Die Athmung ist sehr schwach.
7. III.		Die Taube ist todt.

Aus obigen Versuchen ist ersichtlich, dass das Benzalamidoguanidin auch bei Vögeln epileptische Krämpfe bewirkt, nur traten dieselben beim Hahn erst nach subcutaner Injection von 103 mg pro Kilo ein und nach zwei Tagen hatte sich derselbe wieder völlig erholt von dieser Dosis. Einige Tage später wurden 123 mg pro Kilo unter die Haut gespritzt; die in Folge dessen eintretenden Krämpfe suchte man durch Chloralhydrat zu heben, doch glückte das nicht so prompt wie beim Hunde. Am Tage nach dieser Injection war der Hahn todt.

Recapituliren wir kurz die Ergebnisse unserer mit Benzalamidoguanidin an Warmblütern angestellten Versuche. Dieselben zeigen uns, dass diese Substanz heftige epileptische Anfälle erzeugt, welche bei Säugethieren bereits wenige Minuten nach

der subcutanen resp. intravenösen Injection eintraten, beim Hahn dagegen viel länger auf sich warten liessen. Da das B. Erbrechen veranlasst, konnte dasselbe nur an einem Kaninchen per os erprobt werden. Es trat einige Stunden nach Application einer recht grossen Dosis vermittelst Schlundsonde ein epileptischer Anfall auf, der alsbald in Tod überging. Die Anfälle unterscheiden sich von denjenigen durch Amidoguanidin dadurch, dass sie gleichzeitig den Rumpf und die Extremitäten erfassen und nicht, wie dort, zuerst die eine Körperhälfte und dann die andere. Während der Anfälle waren die Pupillen bei den Katzen stets erweitert, worauf wir noch später zurückkommen werden; bei den anderen Thieren wurde den Pupillen weniger Beachtung geschenkt. Die Dauer der Anfälle schwankte zwischen einigen Minuten bei Katzen und einigen Stunden bei Hunden. Mit den verhältnissmässig kleinsten Mengen B. liessen sich die Krämpfe bei Katzen, nächstdem bei Hunden erzeugen. Sehr viel vertrug der Hahn. Die tödtliche Dosis scheint demnach für erstere Thiere ca. 70 mg pro Kilo zu sein, für letzteren weit über 100 mg. Bei der Section fanden sich Ekchymosen im Rectum und im Endocard des Herzens.

Da die Frage von Interesse war, ob sich die Anfälle durch Narcotica bannen lassen, so wurden zunächst diesbezügliche Versuche mit Chloralhydrat angestellt. Beim Hunde schwand nach der subcutanen Injection von 1,0 g sofort für eine Stunde der schwere Krampfanfall; danach traten nur schwache Zuckungen auf. Beim Hahn dagegen dauerte es eine Zeitlang, bis die Anfälle durch 0,25 g Chloralhydrat aufhörten, und als der endlich zur Ruhe gekommene Hahn angefasst wurde, war ein Anfall die Folge. Jedenfalls können wir sagen, dass das Chloralhydrat ein die Anfälle milderndes, ja sie unter Umständen völlig aufhebendes Mittel ist. Da das Chloralhydrat in erster Linie die Hirnrinde unerregbarer macht, so lässt sich vermuthen, dass die reizende Wirkung des B. sich zum grossen Theil oder ausschliesslich auf die Hirnrinde bezieht. Dazu stimmt, dass das B. bei Fröschen keine Reizungserscheinungen veranlasst, denn diesen Thieren fehlen die epileptogenen Apparate der Hirnrinde, welche die Warmblüter haben.

b) Wirkung auf das Centralnervensystem.

Aus den beschriebenen Versuchen geht zwar zur Evidenz hervor, dass das Benzalamidoguanidin auf das Centralnervensystem wirkt, aber nicht genau auf welchen Theil desselben. Zur weiteren Entscheidung nun, ob die Krämpfe vom Gehirn oder Rückenmark oder von beiden ausgelöst werden, wurde folgender Versuch vorgenommen.

Versuch 58. 28. II. 10 h. 55 m. Einer Katze von 2400 g wird die linke Vena jugul. freigelegt und darauf die Katze in der Bauchlage festgebunden. Die Haare des Rückens werden entsprechend den unteren Hals- und oberen Brustwirbeln abgeschnitten, und um 11 h. 5 m. können die vorbereitenden Operationen für die Rückenmarksdurchschneidung beginnen. Zunächst wird die Haut, darauf die Muskulatur durchschnitten, und nun versucht man theils mit Pincetten, theils mit dem Messer zu den Dornfortsätzen der obersten Brustwirbel zu gelangen. Allmählig treten diese hervor, und während die Assistenten mit Wundhaken das Terrain offen halten, wird der Dornfortsatz des obersten Brustwirbels mit der Knochenscheere abgekniffen. Die Wunde wird mit Wattebäuschen ausgetupft und darauf die Knochenscheere nochmals und zwar nun senkrecht eingeführt und das

Rückenmark durchschnitten. In diesem Moment zuckt die Katze stark mit den Hinterbeinen. Die Blutung wird mit Wattebäuschen zum Stehen gebracht. Nach einiger Zeit hören die Zuckungen der Hinterbeine auf. Es wird zur Sicherheit revidirt, ob das Rückenmark vollständig durchschnitten ist, und da dieses der Fall zu sein scheint, wird ein Wattebausch in die Wunde gelegt und über demselben die Haut vernäht. Die Operation hatte 15 Minuten gedauert. Die Blutung war gering gewesen. Nun wird die Katze wiederum in der Rückenlage fixirt und in die früher freigelegte Vena jugul. werden um 11 h. 25 m. 175 mg B., d. h. **70 mg pro Kilo,** injicirt. Nachdem dieses geschehen ist, wird die Katze losgebunden und auf den Fussboden gelegt. Sie schleift mit den Hinterbeinen nach.

11 h. 40 m. Zuckungen der Ohren. Die Pupillen sind erweitert.
42 m. Bei Erschütterung des Fussbodens gerathen die vorderen Extremitäten in heftige Zuckungen, an denen sich die hinteren Extremitäten nicht betheiligen.
54 m. Krampfanfall, welcher die Vorderbeine und den Rumpf betrifft. Die Hinterbeine werden bei den heftigen Erschütterungen des Körpers etwas mitgehoben. Dauer des Anfalls 1 Minute.
56 m. Zuckungen der vorderen Extremitäten.

Von nun an folgen sich die Krampfanfälle unaufhörlich. Die Pausen sind von ganz kurzer Dauer und bestehen eigentlich in schwächeren Zuckungen. Während der Krämpfe zucken der Kopf, die Vorderbeine und der Rumpf, aber nicht die Hinterbeine. Letztere werden nur zuweilen bei sehr lebhaften Zuckungen des Rumpfes mitgehoben. Die Pulsfrequenz beträgt 180 pro Minute in den Pausen und 76 während der Anfälle. Die Pupillen sind stark erweitert. Um den Einfluss des Chloroforms auf die Anfälle zu studiren, wird die Katze um 12 h. 30 m. chloroformirt. Anfangs ist das Chloroform ganz wirkungslos, erst um 12 h. 45 m. werden die Anfälle seltener und milder. Um 12 h. 55 m. wird mit dem Chloroformiren inne gehalten, doch schon um 1 h. tritt ein Krampfanfall auf. Es beginnen nun wieder ständige, schwache Zuckungen in den Vorderbeinen.

4 h. — m. Heftige Zuckungen, an denen sich auch die Hinterbeine, freilich in geringerem Grade, betheiligen.
5 h. — m. Dyspnöe.
20 m. Tod.

Bei der Section erwies sich das Rückenmark völlig durchschnitten. Es fanden sich Ekchymosen im Endocard des linken Ventrikels und an der Mitralis.

Dieser Versuch spricht also dafür, dass die epileptischen Krämpfe, welche das Benzalamidoguanidin hervorruft, vorzüglich vom Gehirn und erst auf der Höhe der Vergiftung auch vom Rückenmark ihren Ausgang nehmen. Das Chloroform vermochte nur für ganz kurze Zeit die Anfälle zu mildern; es steht also dem Chloralhydrat bedeutend nach.

c) Wirkung auf die Pupille.

Da wiederholt eine Erweiterung der Pupillen durch B. speciell bei Katzen constatirt worden war, forderte diese Erscheinung eine genauere Untersuchung, weswegen, wie folgender Versuch zeigen soll, der Sympathico-Vagus bei einer Katze vor Injection des Giftes durchschnitten wurde.

Versuch 59.

5. III. 12 h. 30 m. Einer Katze von 2600 g wird der Sympathico-Vagus auf der rechten Seite durchschnitten. Die Katze wird losgebunden und zeigt rechterseits eine enge, linkerseits eine normal weite Pupille. Injection von 80 mg B., d. h. **30 mg pro Kilo,** unter die Haut. Keine Wirkung.
6. III. 10 h. 30 m. Injection von 120 mg B., d. h. **45 mg pro Kilo,** unter die Haut.

6. III. 11 h. 44 m. Beim Erfassen der Katze erfolgt ein heftiger epileptischer Anfall. Die linke Pupille ist weit, die rechte eng.

Von 11 h. 44 m. bis 5 h. kehrte nach je 4—5 Minuten ein epileptischer Anfall wieder, zuweilen sogar noch schneller, wenn die Katze zufällig oder absichtlich erschreckt wurde. Die rechte Pupille blieb eng, die linke erweiterte sich bei jedem Anfall. Nach den Krämpfen erhob sich meist die Katze und versuchte zu gehen, wobei sie regelrechte Kreise beschreiben wollte, und wenn ein Tisch- oder Stuhlfuss im Wege war, stiess sie an und fiel um. Zur Prüfung, wie das Chloralhydrat auf die Krämpfe bei Katzen wirke, wurde um 5 h. 1,0 g Chloralhydrat unter die Haut gespritzt, wonach die Katze in ruhigen Schlaf verfiel.

7. III. Die Katze ist todt.

Die Section führte Ekchymosen im Dickdarm, Geschwüre im Magen und subendocardiale Ekchymosen im rechten Ventrikel zu Gesicht.

Das Nichtzustandekommen der Pupillenerweiterung auf der Seite, wo, wie im obigen Fall, der Sympathico-Vagus durchschnitten worden war, macht es sehr wahrscheinlich, dass das Benzalamidoguanidin auf das die Pupille erweiternde Centrum einen reizenden Einfluss übt. Das Chloralhydrat bewährte sich, wie dieser Versuch zeigt, auch an der Katze, ebenso wie früher an dem Hunde, indem es die Krampferscheinungen aufhob. Zur Stütze der eben ausgesprochenen Behauptung, dass die Pupillenerweiterung centraler Natur sei, dient folgender Versuch.

Versuch 60. 20. IV. 5 h. Einer Katze wird auf das rechte Auge B. aufgeträufelt. Bis 7 h. waren beide Pupillen gleich und normal weit.

Das Benzalamidoguanidin vermag somit bei localer Anwendung auf das Auge keine Pupillenerweiterung zu veranlassen, wohl aber bei innerer, subcutaner und intravenöser; Sympathicusdurchschneidung hebt dieselbe auf. Damit ist bewiesen, dass es sich um eine Reizung des Pupillenerweiterungscentrums handelt. Diese Reizung ist eine Theilerscheinung der Grosshirnreizung, durch welche die Krämpfe bedingt werden.

d) Wirkung auf das Blut.

Es wurde die Wirkung des Benzalamidoguanidins auf das Blut nach drei Richtungen hin geprüft, wie in Nachfolgendem berichtet werden soll.

Versuch 61. Eine Reihe von Reagensgläsern wurde mit je 2 ccm unverdünntem Blutserum von einer Katze aufgestellt und zu dem Inhalt des ersten Gläschens 1 ccm Wasser, zu dem der übrigen je 1 ccm wässriger Benzalamidoguanidinlösung von verschiedener Concentration hinzugefügt.

Es zeigte sich, dass das B. mit Blutserum einen weissen Niederschlag, in der Concentration von 1 : 1000 wenigstens noch eine Trübung gab. Bei 1 : 2000 findet keine Einwirkung mehr statt.

Versuch 62. Zwei Reagensgläser wurden mit je 25 ccm einer Mischung von 1 Theil defibrinirtem Blut auf 99 Theile physiologischer Kochsalzlösung aufgestellt. Zu dem Inhalt des einen Glases wurde 1 ccm einer 2 %igen Benzalamidoguanidinlösung hinzugefügt. In beiden Gläsern sanken die rothen Blutkörperchen gleicher Weise zu Boden.

Es vermag also nicht das B. die rothen Blutkörperchen aufzulösen.

Versuch 63. Es wurden zwei ganz gleiche Fläschchen genommen und in das eine von ihnen 1 ccm einer 2 %igen Benzalamidoguanidinlösung gebracht.

Darauf wurden beide Fläschchen bis zum Rande mit defibrinirtem, im Verhältniss von 1 : 100 Wasser verdünntem Blut gefüllt und verstöpselt. Am folgenden Tage wurden beide Fläschchen vor dem Spectrum betrachtet. Das Fläschchen mit Blutmischung allein zeigte das reducirte Hämoglobinspectrum, das andere das Oxyhämoglobinspectrum.

Derartige Versuche habe ich öfter wiederholt und bin dabei zur Ueberzeugung gekommen, dass das Benzalamidoguanidin für einige Tage das Blut am Venöswerden hindert, was wohl auf eine (schwach) antiseptische Wirkung desselben zu beziehen ist.

Alles in Allem kann man sagen, dass verdünnte Lösungen von B. für Blut indifferent sind.

e) Wirkung auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz.

Es erübrigt uns noch, über die Wirkung des B. auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz zu berichten, worüber folgender in der Kürze mitgetheilter Versuch handeln soll.

Versuch 64. Einer Hündin von 4425 g Gewicht wurde auf der rechten Seite die A. carotis mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung gesetzt und die Blutdruckschwankungen an einer Scala abgelesen. In die linke Vena jugul. wurde eine Canüle eingebunden für die Injectionen unseres Giftes. Der Versuch ergab ein negatives Resultat, denn abgesehen von unbedeutenden Schwankungen des Blutdrucks bei jeder Unruhe des Thieres und im Moment der Injectionen des Giftes, blieb die Blutdruckschwankung pro Minute eine ganz constante. Erst als in toto 378 mg B., d. h. 85 mg pro Kilo, eingespritzt worden waren, begann ein stetiges Absinken des Blutdrucks bis zum Nullpunkt, in welchem Augenblick der Tod eintrat.

Das Benzalamidoguanidin hat somit in mässigen Dosen keine Wirkung auf den Blutdruck; in sehr grossen erniedrigt es ihn im Momente des Todes.

Mit der Beobachtung des Blutdrucks wurde gleichzeitig die Untersuchung der Pulsfrequenz vorgenommen. Es zeigte sich hierbei, dass nach Injection von 81 mg B., d. h. 10 mg pro Kilo, die Pulsfrequenz anstieg, und zwar von 96 auf 150 in der Minute. Sie blieb nun constant hoch, um erst in der Agone herabzugehen. Das Benzalamidoguanidin hat somit einen beschleunigenden Einfluss auf die Pulsfrequenz.

4. Benzaldehyd.

Der Unterschied in der Wirkungsweise des Benzalamidoguanidins gegenüber derjenigen des Amidoguanidins, speciell auf Frösche, legte die Vermuthung nahe, dass vielleicht das Benzaldehyd die Ursache dazu trage. Da über dieses Mittel keine nach dieser Richtung hin gemachte Versuche an Thieren vorlagen, stellte ich einige wenige Experimente an, über die hiermit Mittheilung gemacht werden soll. Auf die den Aldehyden zukommende reducirende Wirkung aufs Blut gehe ich hier nicht ein.

A. Wirkung auf den Frosch.

Versuch 65.

25. III. 10 h. 25 m. Injection von 0,3 g Benzaldehyd unter die Rückenhaut eines Frosches.

25. III. 10 h. 40 m. Ertragen der Rückenlage. Vergebliche Springversuche, weil Rumpf und Vorderbeine gelähmt sind.
50 m. Es werden auch mit den Hinterbeinen keine Bewegungen mehr ausgeführt. Mechanische und chemische Reize sind wirkungslos. Der N. ischiadicus wird rechterseits freigelegt und elektrisch gereizt, was tetanische Zuckungen der Hinterbeine zur Folge hat.
11 h. 30 m. Das Herz wird freigelegt. 28 Schläge in der Minute.
12 h. 30 m. Das Herz schlägt 18mal in der Minute. Der N. ischiadicus ist elektrisch erregbar.
4 h. — m. Der Frosch ist todt.

Das Benzaldehyd lähmt, wie aus Obigem hervorgeht, den Frosch, und zwar, indem es auf das Centralnervensystem und nicht auf die peripheren Nerven wirkt. Diese lähmende Wirkung des Benzaldehyds kommt vielleicht auch im Benzalamidoguanidin mit zur Geltung.

B. Wirkung auf den Warmblüter.

Versuch 66.
25. III. 10 h. 16 m. Einer Katze von 1800 g Gewicht wird 1 g Benzaldehyd unter die Haut gespritzt. Da im Laufe einer Stunde gar keine Wirkung zu bemerken ist, wird noch 0,75 g Benzaldehyd subcutan injicirt. Die Katze zieht sich in eine Ecke des Käfigs zurück.
26. III. 9 h. 30 m. Die Katze liegt auf der einen Seite, die Extremitäten sind von lebhaften tonischen Zuckungen ergriffen. Die Katze ist sehr bissig. Die Pupillen sind normal weit.
4 h. — m. Status idem.
7 h. — m. Die Zuckungen bestehen fort, sind aber bedeutend schwächer geworden.
27. III. Die Katze ist todt.

Bei der Section liessen sich auf den Falten des Magens und zwischen denselben erbsengrosse, runde Geschwüre mit Blutansammlung auf dem Grunde nachweisen.

Der reichlich in der Harnblase vorhandene Harn giebt mit Fehling'scher Lösung beim Erwärmen zuerst einen grünlichen, später gelbroth werdenden Niederschlag. Ein Theil des Harns wurde mit neutralem essigsaurem Blei versetzt und filtrirt, darauf das überschüssige Blei durch Schwefelsäure gefällt, nochmals filtrirt und das Filtrat mit Fehling'scher Lösung erwärmt. Es tritt derselbe Niederschlag, den wir auch ohne Reinigung des Harns erkannten, ein.

Wie dieser Versuch lehrt, hat das Benzaldehyd beim Warmblüter eine sehr langsam eintretende Wirkung auf das Centralnervensystem, die sich in heftigen, tonischen Zuckungen äussert. Damit ist dargethan, dass der wirksame Complex im Benzalamidoguanidin wenn nicht ausschliesslich, so doch zum guten Theile der Benzaldehyd ist. Seine reizende Wirkung erstreckt sich auf diejenigen Theile des Grosshirns, welche dem Frosch fehlen, dem Warmblüter aber eigen sind. Daher machen Benzaldehyd und Benzalamidoguanidin nur bei Warmblütern Krämpfe. Diese sind epilepsieartig. Mit dieser Wirkung hängt auch die Pupillenerweiterung der Warmblüter zusammen.

Im Harn fand sich eine reducirende Substanz, die wahrscheinlich als Glykuronsäure aufzufassen ist.

Versuch 67. Es wurde auch an einer Katze die Wirkung des Benzaldehyds auf den Blutdruck geprüft. Da das Ergebniss ein negatives war, dürfte es genügen, wenn ich nur kurz angebe, dass das Benzaldehyd keine Wirkung auf den Blutdruck hat, und desgleichen besitzt es auch keinen nennenswerthen Einfluss auf die Pulsfrequenz.

Ergebnisse.

1. Dem Guanidin, Amido- und Benzalamidoguanidin kommen einige Reactionen zu, durch die sie nachgewiesen werden können, so das Guanidin mit Nessler's Reagens und mit Pikrinsäure. Das Amidoguanidin zeichnet sich vor Allem durch reducirende Eigenschaften aus, die es aber nicht an sich besitzt, sondern erst im Contact mit Goldnatriumchlorid, Silbernitrat, Fehling'scher Lösung und Kaliumbichromat erhält. Auf Hämoglobin wirkt es daher nicht in der Weise des Hydrazins methämoglobinbildend ein. Das Benzalamidoguanidin lässt sich am besten vermittelst Nessler's Reagens, Pikrinsäure, Phosphor-Wolframsäure, Mayer's Reagens etc. auffinden.

2. Im Organismus kann nur ein Theil der uns interessirenden Substanzen verändert werden, ein Theil wird unverändert durch den Harn ausgeschieden, da die Untersuchungen desselben mit den für den jeweiligen Fall charakteristischen, eben genannten Reactionen positives Resultat ergaben.

3. Das Guanidin und Amidoguanidin wirken in gleicher Weise und unterscheiden sich nur dadurch von einander, dass letzteres etwas langsamer wirkt. Beide veranlassen durch Reizung der peripheren Enden der motorischen Nerven bei Fröschen anfangs fibrilläre Muskelzuckungen, welche schon nach minimalen Dosen auftreten und überaus charakteristisch sind, dann Pupillenerweiterung, darauf Lähmung und endlich Erholung, resp. Tod nach grösserer Dosis. Bei Warmblütern äussert sich die Vergiftung mit beiden Mitteln in central bedingten, klonischen Zuckungen der Extremitäten, wie überhaupt des ganzen Körpers, bei gleichzeitiger Pupillenerweiterung.

Das Benzalamidoguanidin und das Benzaldehyd bewirken bei Fröschen geringe Pupillenerweiterung und Lähmung mit darauffolgendem Tod; bei Warmblütern epileptische Krämpfe bei gleichzeitiger centraler Pupillenerweiterung und Tod. Die für das Guanidin und Amidoguanidin so überaus charakteristischen, fibrillären Muskelzuckungen vermag das Benzalamidoguanidin nicht hervorzurufen. In ihm kommt eben überhaupt der Guanidincomplex merkwürdigerweise fast gar nicht mehr zur Geltung.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass sich hinsichtlich der Wirkungen des Guanidins und Amidoguanidins einerseits und der bei Krankheiten im menschlichen Körper sich bildenden giftigen Guanidinderivate Analogien der Wirkung werden herausfinden lassen. Leider sind diese beim Stoffwechsel entstehenden Guanidinderivate sehr schwer zugängig, so dass ich auf die Untersuchung derselben verzichten musste.

IV.

Zur Kenntniss der Sphacelinsäurewirkungen.

Ein Nachtrag

Von

Dr. **Abraham Grünfeld** aus Kischinew,

ehem. I. Assistenten des Institutes und jetzigem Specialarzt für Hautkrankheiten.

Mit 4 farbigen Tafeln.

In Band VIII dieser Studien habe ich 1892 eine Experimentalarbeit über die Wirkungen der Sphacelinsäure und des sphacelinsäurehaltigen Mutterkornes veröffentlicht, welcher eine kostspielige farbige Doppeltafel beigegeben war. Dieselbe gab jedoch nur das makroskopische Bild der unter Einwirkung des Mutterkorns eintretenden Veränderungen wieder. Ueber das mikroskopische Bild der pathologisch-anatomischen Veränderungen habe ich dort wohl gesprochen, aber aus äusseren Gründen keine Bilder dazu beigebracht. Ich bin jetzt in der Lage diese Lücke auszufüllen und aus dem Schatz meiner Präparate wenigstens einige den vielen Collegen in der Praxis und in theoretischen Laboratorien, welche meine Arbeit mit so unerwartetem Interesse aufgenommen haben, in guten Abbildungen vorlegen zu können. Dieselben finden sich auf Tafel I—IV am Ende dieses Bandes, und sind sämmtlichst durch Herrn Veterinärarzt v. Podolinski mit grösster Sachkenntniss und aufopfernder Hingabe gezeichnet worden, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank sage.

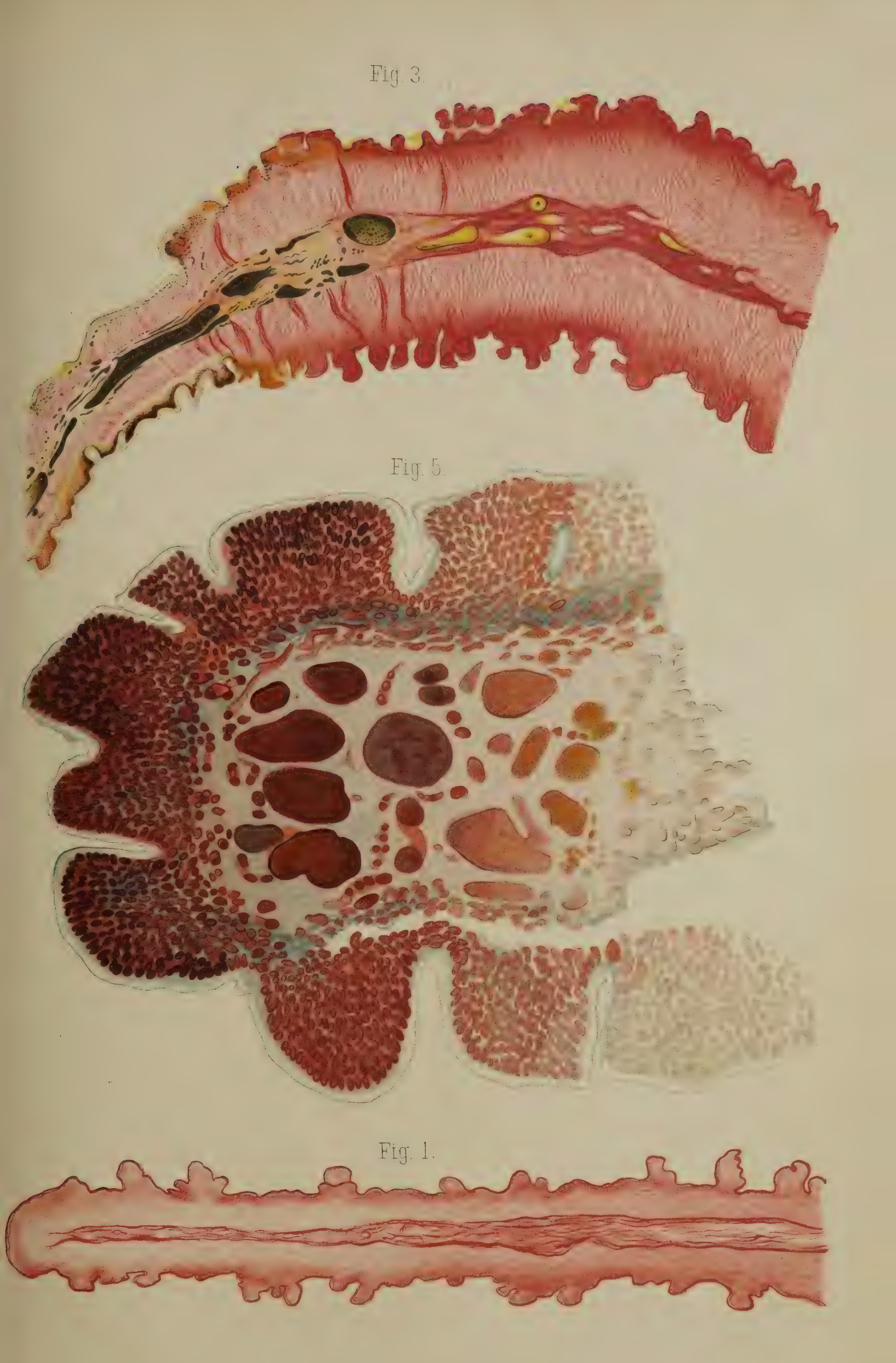
Der Uebersichtlichkeit wegen seien hier kurz die benutzten Methoden der Anfertigung der mikroskopischen Präparate angeführt. Die Präparate wurden in Müller'scher Flüssigkeit und in Alkohol gehärtet. Zur Einbettung der Präparate bedienten wir uns meistentheils des Collodiums (2 % und 6 %), für abgeschnittene gangränöse Stücke des Hahnenkammes des Paraffins. Aus den so eingebetteten Stücken wurden vermittelst des Mikrotoms Schnitte, die eine Dicke von 15—30 μ hatten, angefertigt. Zur Färbung benutzten wir Delafiel'sches und Böhmer'sches Hämatoxylin, Alauncarmin und Pikrocarmin-Weigert. Zur Aufhellung wurde Oleum Origani cretici gebraucht, worauf die Schnitte in Canadabalsam eingeschlossen wurden.

1. Untersuchung des Kammes.

Vor dem Einlegen des Kammes in die Härtungsflüssigkeit wurde derselbe durch 5—10 in frontaler Richtung senkrecht geführte Schnitte in mehrere Stücke zerlegt. Die damit parallel geführten Mikrotomschnitte lieferten also Durchschnitte durch den ganzen Kamm von der Basis bis zur Spitze. Diese Methode schien uns die beste zu sein, weil man dabei auf jedem einzelnen mikroskopischen Präparate eine Uebersicht über die normalen und pathologischen Abschnitte des Kammes gleichzeitig hat. Denn gewöhnlich erkrankt ja am Kamm nach Mutterkornvergiftung zuerst die Peripherie und erst später schreitet der Process allmählig zur Basis weiter. In den meisten, ja fast in allen Fällen bleibt die Basis selbst vollständig verschont. Wir können somit immer sofort ein klares Bild über die Unterschiede des Pathologischen und Normalen in jedem Schnitte uns verschaffen, ohne dabei noch ein Präparat vom normalen Hahn daneben nöthig zu haben. — Ungeachtet dessen haben wir nach derselben Methode wie die pathologischen auch Schnitte von einem normalen Hahnenkamm angefertigt und stets die Präparate auch danach noch controllirt. Solche Schnitte, gleichgültig, ob durch einen normalen oder einen pathologischen Kamm, hatten manchmal bis 2,5 cm Länge, so dass man mit dem blossen Auge schon vieles wahrnehmen konnte, und in der That geben die hier wiedergegebenen Schnitte, von denen die meisten nur einige Mal vergrössert sind, ziemlich eklatante Bilder.

In sämmtlichen Schnitten der Kämme der von mir mit Mutterkorn vergifteten Hähne, sowie auch in denen, die mir Prof. Kobert zur Disposition stellte (Fig. 10 und 11), ist ein und dasselbe Bild durchweg zu constatiren. Aus diesem Grunde können auch die angeführten Abbildungen als typische für die allmählig sich ausbildende Gangrän nach Mutterkornvergiftung betrachtet werden. Und so führen wir auch in Tafel II, Fig. 1 einen Durchschnitt eines vollständig normalen Hahnenkammes, welcher nach den oben angeführten Methoden ebenso wie die pathologischen angefertigt wurde, mit an. Das Präparat, mit Weigert'schem Pikrocarmin gefärbt, ist 5 ½ mal vergrössert.

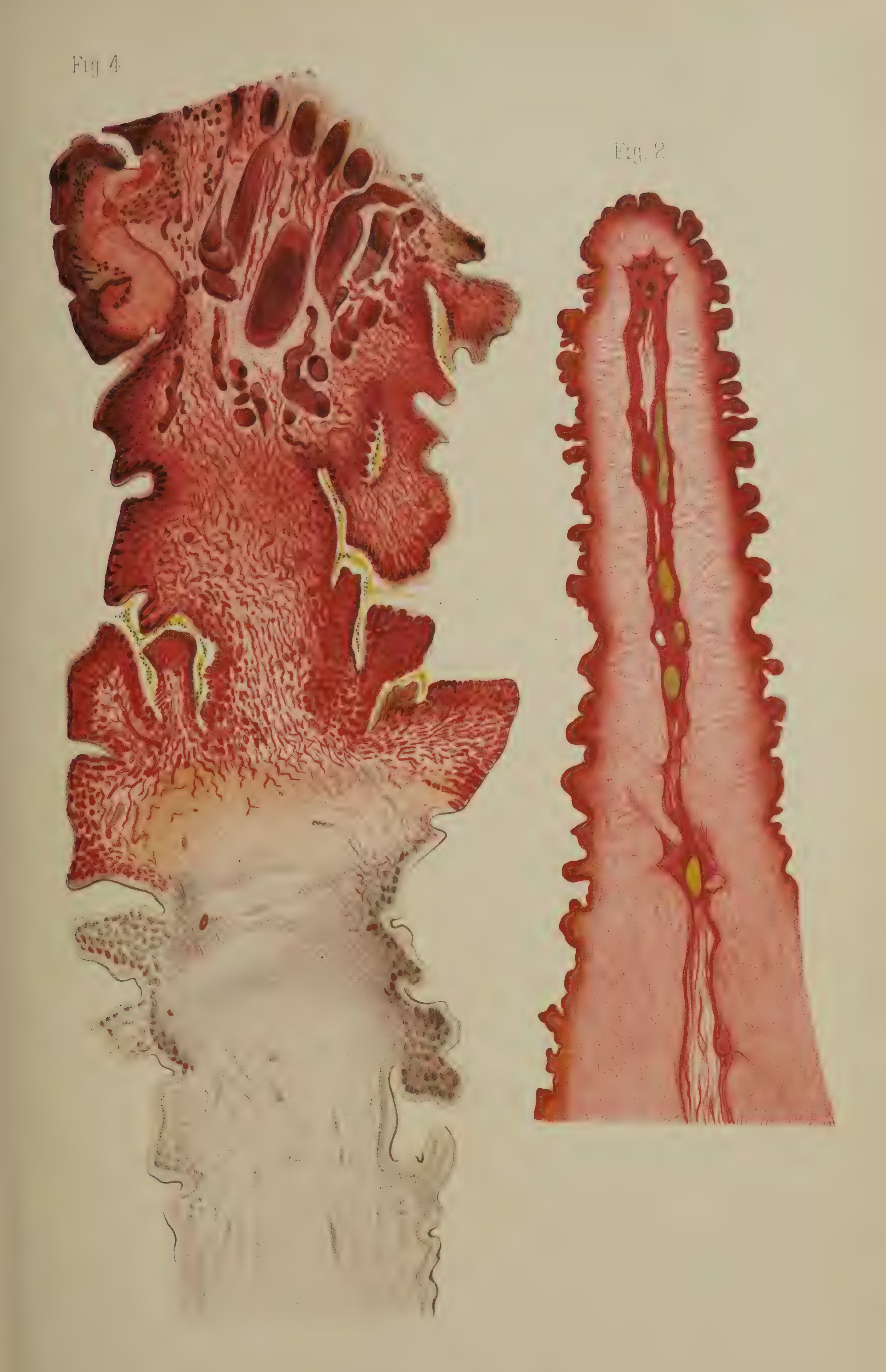
Die Abbildung Tafel I, Fig. 2, ebenfalls mit Weigert'schem Pikrocarmin gefärbt und 5 ½ mal vergrössert, ist als **erstes Stadium** der Mutterkornvergiftung anzusehen und stammt von einem Hahne, welcher mit Rohsphacelinsäure (Gehe) vergiftet wurde. Die Erscheinungen der Vergiftung traten makroskopisch nach Darreichung von 0,6 g des Präparates auf. Dabei begann schon zwei Stunden nach der Fütterung eine schwach violette Verfärbung des Kammes und der Bartlappen, welche allmählig an Intensität zunahm, und hauptsächlich die peripheren Theile betraf. Am dritten Tage nach dieser Fütterung wurde das Thier chloroformirt und secirt. Wir constatiren am Bilde eine ziemlich stark ausgebildete Dilatation und Füllung der Gefässe, welche theilweise mit einer dunkelbraunen Masse ausgefüllt sind. In der Axe des Kammes erscheinen die Gefässe mit einer homogen aussehenden, mehr gelben bis braunen Masse ausgefüllt. Das Lumen dieser Gefässe ist von einem Thrombus erfüllt, in welchem die meisten Blutkörperchen noch recht gut erhalten sind.



Sphacelinsäurewirkung.

Lith. Anst. v. A Eckstein Stuttgart.





Sphacelinsäurewirkung.

Lith. Anst. v. A. Eckstein, Stuttgart.



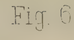


Fig. 6.

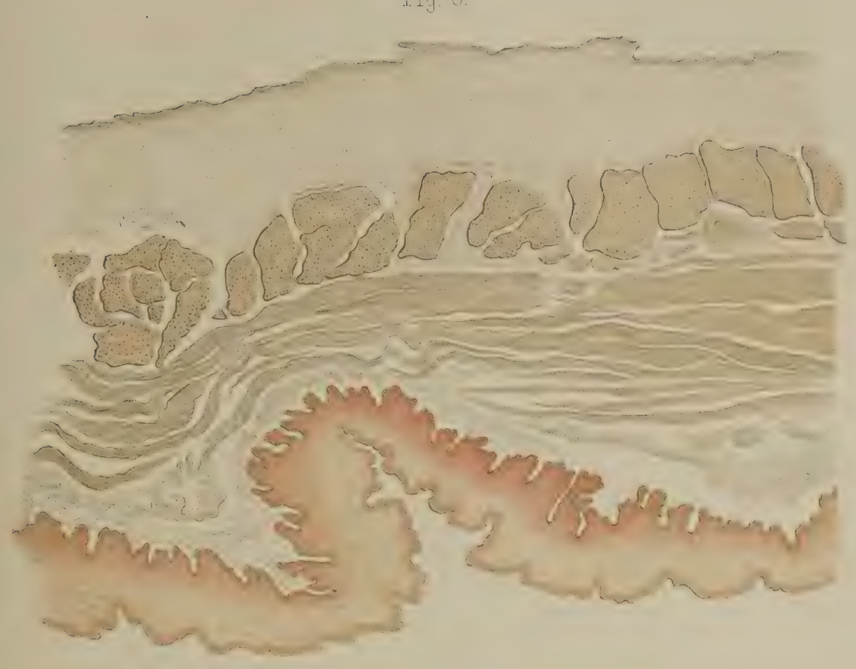
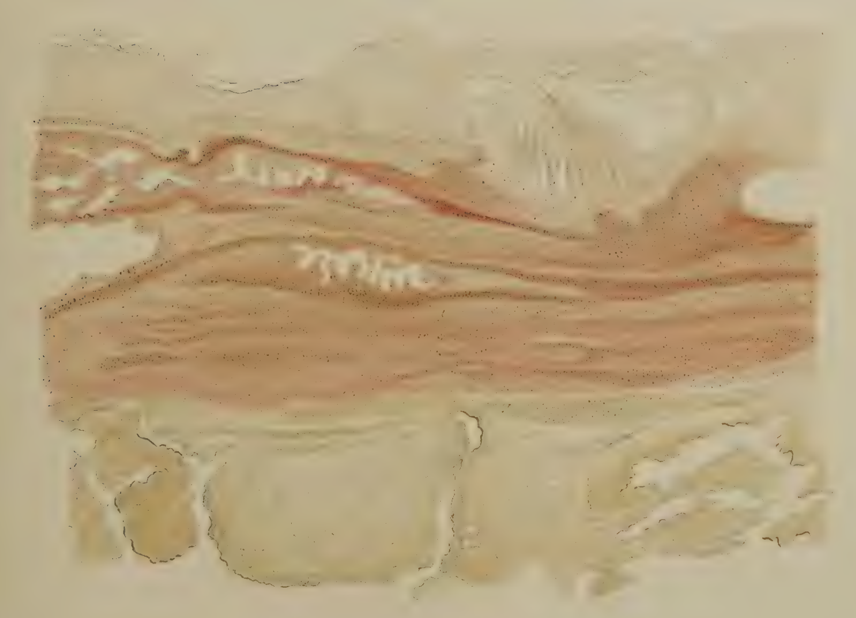


Fig. 7.



Sphacelinsäurewirkung.

Lith. Anst. v. A. Eckstein Stuttgart


31 MAY 95

Fig. 8

Fig. 9

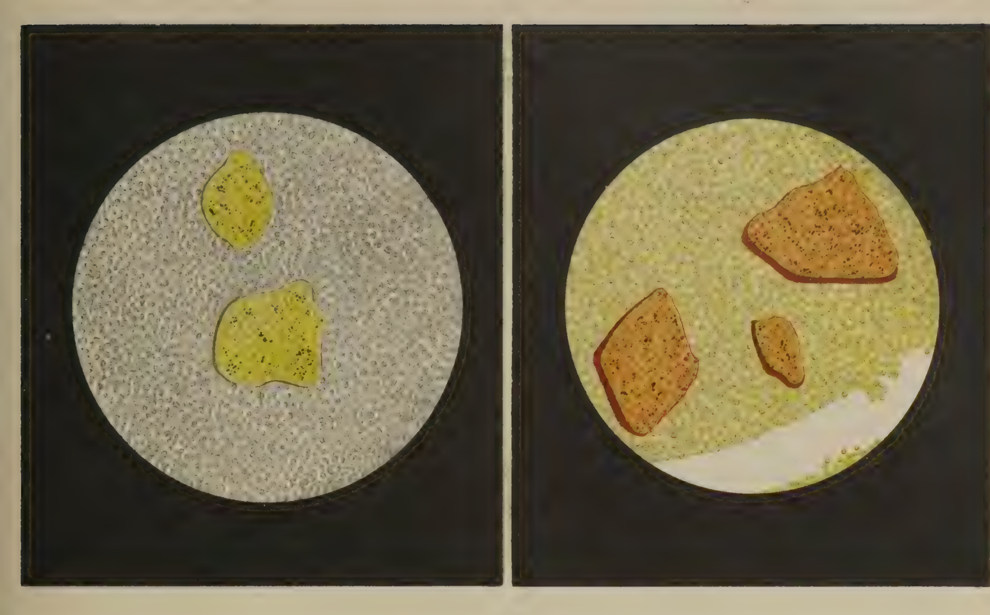


Fig. 10



Fig. 11



Sphacelinsäurewirkung.

Lith. Anst. v. A. Eckstein Stuttgart


ROYAL COLLEGE
31 MAY 95
LIBRARY

Die Abbildung auf Tafel II, Fig. 3, betrifft ein ebenfalls mit Pikrocarmin-Weigert gefärbtes und 6 mal vergrössertes Präparat. Es stammt vom Versuche Nr. 36 meiner Arbeit.

Das Protokoll dieses Versuches, welches ich recapituliren will, lautet: Hahn, Gewicht 1670 g, 9. V. 1891. Das Thier bekommt 1,0 g Rohsphacelinsäure (Gehe). Schon 2 Stunden nach der Fütterung beginnt die schwach violette Verfärbung des Kammes, die nach 6 Stunden fast die ganze Oberfläche des Kammes und der Bartlappen einnimmt und an einzelnen Stellen derselben, namentlich den peripheren, schon von dunkelvioletter Farbe ist. — Nach 3 Tagen waren die Spitzen des Kammes schon mumificirt. Das Thier selbst ist ganz matt und der Appetit vollständig gestört. Es besteht Speichelfluss und starker Durchfall. Von dieser Zeit an ist der Hahn ganz apathisch. Die Flügel hängen herab und bei leisester Berührung fällt er schon um. Die Schwäche und allgemeine Mattigkeit nehmen immer zu und sind manchmal so gross, dass das Thier nicht stehen kann, sondern mit geschlossenen Augen auf der Seite liegt und auf mechanische Reize keine Reaction zeigt. Dieser Zustand dauert bis zum 18. V. Morgens, wo das Thier todt vorgefunden wurde.

Somit haben wir hier ein weiteres, also **zweites Stadium** der Mutterkornvergiftung. Hier ist eine starke Dilatation und Füllung der Gefässe bis fast in die kleinsten capillären Verzweigungen mit einem homogen aussehenden Gerinnsel zu constatiren. Dieses Bild ist an dem peripheren Theile und der abgebildeten Spitze des Kammes ausgesprochen, so dass an diesen Stellen die Capillaren fast wie von einer dunkelbraunen Masse ausgefüllt zu sein scheinen, so dass man daher bei stärkerer Vergrösserung von der feineren Structur weder des Inhaltes noch der Wandungen der Gefässe irgend etwas erkennen kann. Eine kurze Strecke von der Peripherie entfernt, insbesondere in der Axe des Kammes, erkennen wir schon das Detail einzelner Gefässe, aber dieselben sind ebenfalls stark mit Blut überfüllt und erscheinen als gelb bis braun gefärbte Klumpen, die sehr oft eine deutlich ausgesprochene, hyalin erscheinende Degeneration aufweisen.

Das Präparat, welches auf Tafel I in Fig. 4 dargestellt ist, stammt vom Versuchsthiere 1. Bei Fütterung mit 15,0 g Extractum cornutino-sphacelinum (Kobert) und 50,0 g frischem Pulv. Sec. corn. traten beim Hahn binnen 30 Tagen gangränöse Veränderungen am Kamm, den Bartlappen und dem Kropf ein, worauf der Tod erfolgte. Das Bild ist mit Oc. 1, Obj. A eines Zeiss'schen Mikroskopes gezeichnet. Die Abbildung giebt uns eine Vorstellung eines noch weiteren, **dritten Stadiums** des Mutterkornbrandes und ist als sehr charakteristisches und zugleich aufklärendes Bild anzusehen. Man kann nämlich am Schnitte, der mit Böhmer's Hämatoxylin gefärbt ist, schon mit blossem Auge in peripherer Richtung 3 Zonen deutlich unterscheiden. Die eine (Basis des Kammes) weist eine ganz schwach violette Farbe mit einem Stich ins Rosa auf; die nächstfolgende Zone (an Grösse etwa $1/3$ der ersten bildend) zeigt eine mehr gelbe Farbe mit einem Stich ins Braune. Die letzte Zone (Spitze des Kammes), welche sehr gross ist, ist dunkelviolett gefärbt, ja an einzelnen Stellen sogar schwarz. Unter dem Mikroskop erweist sich letztere als eine vollkommen degenerirte und abgestorbene Partie, wo wir nur schwarze, meist structurlose Massen wahrnehmen, und die ganz so, wie die von selbst abgestossenen gangränösen Hahnenkammspitzen aussieht und nur zufällig noch nicht abgestossen worden ist. Die nächste (mittlere) Zone mit der Demarcationslinie weist eine hyalin degenerirte Masse auf, in welcher wir

hie und da noch einzelne gut erhaltene Zellen und Blutkörperchen wahrnehmen können. In der letzten Zone schliesslich (Basis des Kammes) begegnen wir auch, aber recht spärlich, den genannten hyalinen Massen; aber wir erkennen schon hier sehr deutlich, dass wir es mit einem Theile des Hahnenkammes zu thun haben, der noch annähernd normale Structur aufweist.

Das Präparat von Tafel II, Fig. 5 (Zeiss, Ocul. 3, Obj. A), in Paraffin eingebettet, mit Delafiel'schem Hämatoxylin gefärbt, stammt vom Versuchsthier 29, welches mit frischer reiner Sphacelinsäure (Kobert) des Handels vergiftet wurde.

Die hinterste mumificirte Partie des Kammes wurde mit einer Scheere abgeschnitten. Bei dieser Operation blieb der Hahn ganz ruhig und es entleerte sich kein Tropfen Blut. Das Stück war steinhart und auf dem Durchschnitt sah es ganz schwarz aus.

Dieses Bild, welches so zu sagen das **vierte** oder **Endstadium** des Mutterkornbrandes darstellt, lässt vom epithelialen Ueberzuge des Kammes keine Spur mehr wahrnehmen. Im papillären Gewebe sowie insbesondere im axialen sind an vielen Stellen sehr grosse hyalin aussehende Klumpen frei im Bindegewebe wahrzunehmen. Diese Klumpen sehen ganz so aus wie die im Innern des Gefässinhaltes hyalin degenerirten Massen. Hier ist weder vom Inhalt noch von den Wandungen der einzelnen Capillaren etwas zu erkennen.

Ich komme zu Tafel IV, Fig. 10 (Zeiss. Ocul. 3, Obj. A) und Fig. 11 (Zeiss, Ocul. 3, Obj. D). Wie ich schon in meiner Arbeit seinerzeit angegeben habe, liessen sich an einigen Präparaten dunkle kleine Körnchen wahrnehmen. Insbesondere war das an den Präparaten, welche mir Prof. Kobert zur Verfügung stellte, am deutlichsten zu constatiren. Die Präparate stammen vom in härtestes Paraffin eingebetteten Kamme eines Hahnes, welcher mit reiner Sphacelinsäure (Kobert) vergiftet wurde und spontan abfiel. In diesen Präparaten sind dunkle kleine Körnchen von fast gleicher Form, von brauner und an einigen Stellen von schwarzer Farbe, wahrnehmbar. Sie liegen zerstreut oder haufenweise. An einzelnen Präparaten nehmen dieselben recht grosse Strecken ein, an von anderen Stellen stammenden sind sie wieder nur spärlich, an noch anderen gar nicht vorhanden. Bei allen angewandten Färbungsmethoden färbten sich die sogenannten Körnchen, falls sie nicht an sich schwarz waren, sehr intensiv. Der Sitz dieser körnigen Massen ist gewöhnlich in der Umgebung oder im Lumen von Gefässen, was vielleicht darauf hindeutet, dass wir hier Umwandlungsproducte von Blutkörperchen vor uns haben. Dieselben haben sich offenbar tiefgreifend zersetzt und sind dabei in diese körnigen Pigmentmassen zerfallen. Dieses hochinteressante Stadium hat man nicht gerade häufig Gelegenheit wahrzunehmen, da es spät auftritt und da zu dieser Zeit meist der Kamm schon durch und durch schwarz und daher zu mikroskopischer Untersuchung unbrauchbar geworden ist. Das Schneiden solcher überaus harten Massen erfordert sehr viel Geschick und Geduld. Der hier abgebildete Schnitt ist von etwa 8 anderen, welche von derselben Stelle stammen, kaum zu unterscheiden. Von zufälliger Verunreinigung mit schwarzen Körnchen kann also keine Rede sein.

2. Untersuchung des Kropfes.

Die bei dieser Untersuchung gewonnenen Ergebnisse sind aus dem Vergleich von Tafel III, Fig. 6 und 7 (Zeiss. Ocul. 3, Obj. A) zu ersehen. Beide Präparate sind mit Alauncarmin gefärbt und gleichmässig behandelt.

Fig. 6 stellt uns das Bild eines vollständig normalen Kropfes dar.

Fig. 7 stammt von demjenigen Kropfe (Versuchsthier, Hahn 1), welcher makroskopisch in meiner Arbeit in Bd. VIII dieser Studien, Fig. 6 der farbigen Tafel abgebildet worden ist. Hier ist eine beträchtliche Erweiterung der subserösen Gefässe und eine Auflockerung der Schleimhaut zu constatiren. An den geschwürigen Stellen ist die Schleimhaut zum Theil in so hohem Grade verändert, dass Niemand diese Detritusmassen als Theile eines Kropfes erkennen würde, sobald man sie von ihrer Umgebung losgelöst haben würde. Unmittelbar in der Nähe der schwarzen nekrotischen Massen ist die Schleimhaut stark zellig infiltrirt. Die Zerstörung der Schleimhaut ist nicht überall gleichmässig tief; in der abgebildeten Stelle sehen wir (bei schwacher und starker Vergrösserung) die Mucosa, Submucosa und Muscularis sammt den darin verlaufenden Gefässen mehr oder weniger in structurlose zum Theil hyaline zum Theil körnig degenerirte Massen zerfallen. Dieselben haben sich an vielen Stellen bereits geschwürig abgelöst. Ich habe zum Zweck der Abbildung natürlich eine Stelle gewählt, wo eine Abstossung noch nicht stattgefunden hat, denn sonst hätte das Bild ja nur reactive Entzündung bieten können und wäre wenig lehrreich geworden. Die Veränderungen fangen in der Schleimhaut an, gehen aber auch auf die Submucosa, ja, wie das Bild zeigt, auch auf die Muscularis über. Letztere verliert völlig ihre Structur. Hand in Hand mit den Veränderungen des Kropfes gehen auch solche im Vormagen vor sich. Da in diesem die Drüsenschicht viel stärker entwickelt ist als im Kropfe, kann es uns nicht wundern, dass die Veränderungen gerade an den Drüsen beginnen. Es wäre der Mühe werth, gerade darüber auch noch an der Hand von Bildern sich zu verbreiten, doch muss ich für jetzt davon absehen.

3. Untersuchung der Leber.

Die Leber ist ein Filter für in den Blutstrom gerathene corpusculäre Elemente. Es war daher zu vermuthen, dass bei einer Vergiftung, wo notorisch im Blute Gerinnungen und Ausschwitzungen der Gefässwände auftreten, gerade die Untersuchung des Gefässsystems dieses Organs mancherlei Interessantes werde bieten müssen. Auf Tafel IV habe ich in Fig. 8 und 9 Schnitte aus dem in der Leber gelegenen Theile der Pfortader darstellen lassen. Beide sind mit Zeiss Ocul. 3, Obj. D gezeichnet, Fig. 8 ist mit Delafiel'schem Hämatoxylin, Fig. 9 mit Lugol'scher Jodjodkalium-Lösung gefärbt. Wir sehen in dem Gefässe neben scheinbar normalen Blutkörperchen schollige Klumpen einer structurlosen, von schwarzen Körnchen durchsetzten Masse. Die

Körnchen erinnern lebhaft an die auf derselben Tafel in Fig. 10 und 11 dargestellten aus dem Hahnekamm. Die scholligen Massen machen den Eindruck des Hyalins. Da sie mit Jodjodkalium im Gegensatz zu dem nur gelb werdenden Lebergewebe sich bräunlich, ja mahagonifarben färben, dürfte diese Masse zwischen Hyalin und Amyloid stehen. Da mittlerweile auch von anderer Seite die Bildung von Amyloid und amyloidähnlichen Massen bei künstlichen pathologischen Processen an Thieren nachgewiesen worden ist, dürfte eine solche Annahme nichts Auffallendes haben. Dass durch solche im Gefässsystem der Leber vorwärts getriebene Klumpen secundär schwere Störungen der Leber und des ganzen Kreislaufes (z. B. Stauungswassersucht) entstehen können, ist selbstverständlich; primär schien mir das Lebergewebe relativ wenig verändert.

Ich schliesse damit meinen Bericht über die von mir gelieferten Bilder, möchte aber darauf hinweisen, dass ein sehr wichtiger Punkt der ganzen Untersuchung von mir absichtlich nicht berührt worden ist, den seinerzeit Herr Dr. Krysiński in unserem Institute schon vor 9 Jahren durch sehr mühsame Schnittserien des Darmkanales und anderer Organe von mit Mutterkorn vergifteten Thieren zu studiren angefangen hat: ich meine das Verhalten der Darmbacterien zu den durch Mutterkorn in ihrer Vitalität geschwächten Darmwandungen. Damals war noch nicht bekannt, dass einzelne an sich harmlose Darmbacterien, wie das Bacterium coli commune, bei Krankheitsprocessen der Darmwandungen ihre Harmlosigkeit verlieren, die Darmwandungen durchsetzen und in die verschiedensten Organe schädigend eindringen können. Damals lag auch die Arbeit der Herren Mosny und Marcano noch nicht vor, in welcher gezeigt wird, dass z. B. das Toxin des Staphylococcus pyogenes die verschiedensten harmlosen Darmbacterien maligne macht und zur Invasion in die Darmwandung und in die Gefässe befähigt. Auf den Schnitten des Herrn Krysiński, und zwar selbst auf solchen, welche von lebend secirten Thieren stammten, konnte man damals bereits das Eindringen von Mikroben in die scheinbar intacten Gewebe Schritt für Schritt verfolgen. Es ist sehr zu bedauern, dass Herr Krysiński, der die Weiterbearbeitung dieses interessanten Themas übernommen hatte, bis heute seine Erfahrungen noch nicht in extenso unter Beigabe von Tafeln und bacteriologischen Reinzüchtungsversuchen veröffentlicht hat. Auf jeden Fall ist dies der Weg, auf welchem zur Aufhellung der Sphacelinsäurewirkung interessante Beiträge werden beschafft werden können. Dass in älteren Sectionsprotokollen von an Mutterkorn acut gestorbenen Menschen die Darmveränderungen meist als typhöse bezeichnet worden sind, will ich nur nebenbei erwähnen. Prof. Kobert hat sich die grösste Mühe gegeben, aus Russland, wo der Ergotismus ja noch nie ganz aufgehört hat, Organe von daran gestorbenen Menschen zu bekommen, hat aber bisher damit noch kein Glück gehabt. Dass die Untersuchung solcher Organe unsere Kenntnisse nach der bacteriologischen und der pathologisch-anatomischen Seite hin sehr fördern würde, ist selbstverständlich. Auch das Auftreten von Amyloid oder amyloidähnlicher Substanz bei der Mutterkornvergiftung kann oder muss vielleicht unter bacteriologischem Gesichtswinkel betrachtet werden, seit Krawkow sich dafür

ausgesprochen hat, dass gerade Bacterien in besonderem Grade die Fähigkeit besitzen, Amyloid zu erzeugen.

Schlusswort vom Herausgeber.

Die vorstehende Mittheilung des Herrn Dr. Grünfeld war eigentlich viel umfassender geplant. Sie sollte nicht nur neue pathologisch-anatomische Thatsachen über bisher nicht untersuchte Organe bringen und die Amyloidfrage klären, sondern auch die literarischen Erscheinungen der letzten Jahre auf dem Gebiete der Mutterkornliteratur zusammenfassen und einer kritischen Betrachtung unterziehen. Durch Umstände, welche von uns beiden unabhängig sind, ist die Verwirklichung dieses Planes verhindert worden. Es sei mir daher verstattet, mich an dieser Stelle kurz wenigstens über einige Punkte zu äussern.

Bis zum Erscheinen meiner Monographie über die Bestandtheile und Wirkungen des Mutterkorns (im Jahre 1884) haben die meisten Pharmakologen und Frauenärzte in Deutschland, Oesterreich und Russland die sogenannte **Sklerotinsäure** oder die das wirksame Princip der Sklerotinsäure bildende **Ergotinsäure** als das einzige wirksame Princip des Mutterkorns angesehen. Versuche über die Wirkung reiner Ergotinsäure auf warmblütige Thiere lagen so gut wie nicht vor. Ich habe solche angestellt und daraus gefolgert, dass diese Substanz nicht als die Ursache der Wirkung des Mutterkorns auf die Gebärmutter angesehen werden kann. In den seitdem verflossenen 11 Jahren hat diese Anschauung immer mehr Anhänger gefunden. Ich bin auch der einzige, welcher Analysen der Ergotinsäure (durch Kruskal in Bd. VIII, S. 170 dieser Arbeiten) hat liefern lassen. Sind dieselben auch keineswegs abschliessend, so zeigen sie doch, dass die Ergotinsäure nicht etwa, wie behauptet worden war, aus Mannan besteht.

Ich habe dann weiter gezeigt, dass im frischen Mutterkorn eine branderregende grauschwarze, von mir **Sphacelinsäure** benannte Substanz von Harzcharakter vorhanden ist, über welche man bis dahin in Deutschland, abgesehen von der veralteten Arbeit von Wiggers, so gut wie nichts wusste, während einige französische Autoren allerdings Angaben darüber gemacht hatten. Ich habe diese Substanz, welche stickstofffrei ist und schwachen Säurecharakter hat, versucht rein darzustellen, habe aber ausdrücklich hervorgehoben, dass bei solchen Reinigungsversuchen sich zwar eine weisse Substanz gewinnen lässt, dass aber die Wirksamkeit dabei sehr erheblich abnimmt oder auch ganz zerstört wird. Aus diesem Grunde habe ich auch von Elementaranalysen ganz abgesehen. Meine Angaben über die Wirksamkeit der Sphacelinsäure sind von meinem Assistenten A. Grünfeld aufs Sorgfältigste nachgeprüft, bestätigt und durch neue Thatsachen erweitert worden. Ohne rechten Grund, ja geradezu unglücklich hat O. Schmiedeberg den Namen Sphacelinsäure in **Sphacelotoxin** umgewandelt, obwohl wir heutzutage unter Toxinen etwas ganz Anderes verstehen. Jacobj hat versucht, das branderregende Princip des Mutterkorns in reiner activer Form darzustellen und hat es **Spasmotin** genannt. Ich habe mich daraufhin ebenfalls mit dieser Substanz beschäftigt, finde aber, dass das Spasmotin viel schwächer wirkt als die Roh-

sphacelinsäure, so dass ich nach wie vor, wenn ich Mutterkornbrand erzeugen will, mich an die Rohsphacelinsäure halte und den Namen Spasmotin für das branderzeugende Princip des Mutterkorns nicht anerkennen kann. Eine therapeutische Verwerthung der Sphacelinsäure ist mit Gefahren verbunden, und ich habe daher ein sphacelinsäurehaltiges Mutterkornextract, welches ich früher angegeben und durch die Firma Gehe u. Comp. habe in den Handel bringen lassen, später auf Grund umfassender Erfahrungen wieder fallen lassen. Wenn jetzt das Jacobj'sche Spasmotin in Geschäftsreklamen zu therapeutischen Zwecken empfohlen wird, so kann ich dies nur bedauern und muss die Praktiker vor der Anwendung desselben warnen. In bemerkenswerther Uebereinstimmung mit Grünfeld habe ich festgestellt, dass das Mutterkorn beim Liegen selbst an trockenen Orten, gleichgültig ob man den Luftzutritt verhindert oder nicht, schon binnen weniger Monate eine Aenderung in seiner Wirkung erfährt, indem die Sphacelinsäure desselben unwirksam wird. Die als Rohsphacelinsäure dargestellte Substanz erleidet dagegen selbst bei mehrjährigem Aufbewahren keine Einbusse der Wirkung. Dass es Mutterkornsorten giebt, welche selbst in frischem Zustande keine active Sphacelinsäure enthalten, ist eine Thatsache, welche schon aus der Geschichte des Ergotismus sich ergiebt, welche ich aber ausserdem durch 14jährige Untersuchung der verschiedensten Mutterkornsorten selbst experimentell festgestellt habe.

Ein ganz ähnliches Schwanken des Gehaltes gilt leider auch für die den Arzt am meisten interessirenden, d. h. die basischen Substanzen des Mutterkorns, über welche zuerst der Apotheker Tanret eingehende Untersuchungen gemacht hat. Er hat eins derselben in krystallisirter Form dargestellt, analysirt und **Ergotininum crystallisatum** genannt. Ein zweites, in der Zusammensetzung ihm gleichendes, aber nicht krystallisirendes, nennt er **Ergotininum amorphum.** Ich habe beide Alkaloide schon in meiner ersten Publication 1884 als ziemlich unwirksam bezeichnen müssen, da ich im Gegensatz zu französischen Autoren an warm- und kaltblütigen Thieren selbst bei Anwendung von aus Paris verschriebenen, mit Tanret's Siegel versehenen Präparaten keine specifischen Wirkungen eintreten sah. Ich habe an Ergotinin von Gehe diese Versuche noch im letzten Jahre wiederholt und muss auch jetzt wieder dem käuflichen Ergotinin — bei den lediglich hier in Frage kommenden kleinen Dosen — eine specifische Wirkung absprechen. Das chemische Verdienst Tanret's irgendwie in Frage stellen zu wollen, ist mir nie in den Sinn gekommen. Ich habe nun nach Fehlschlagen meiner Versuche mit dem Ergotinin in sehr primitiver Weise aus dem Mutterkorn selbst versucht, Basen zu gewinnen, und war erstaunt, dabei eine Substanz zu erhalten, von welcher schon milligrammatische Dosen sehr energisch nicht nur auf Frösche, sondern auch auf warmblütige Thiere krampferregend, blutdrucksteigernd etc. wirkten. Ich habe mit dieser Substanz, welcher ich den Namen **Cornutin** beizulegen mir erlaubte, und die ich als Ursache des convulsiven Ergotismus anspreche, ausführliche Versuchsreihen angestellt, die z. B. von Leonidas Lewitzky, der zu mir und meinem Institute in gar keiner Beziehung steht, bestätigt worden sind. Auf Grund dieser und anderer Versuche habe ich behauptet, dass die den

Arzt interessirenden Mutterkornwirkungen und zwar speciell die auf den Uterus sich am besten durch Cornutin hervorrufen lassen, während das Ergotinin nicht nur nach meinen, sondern auch nach Markwald's Versuchen dazu unbrauchbar ist. Ich habe darauthin das Cornutin zum Zweck der Verwendung am Menschen in kleinen Dosen (5 mg) empfohlen. Es behält in Form der Lösung des citronensauren Salzes in Röhrchen steril eingeschmolzen seine Fähigkeit, Krämpfe zu erregen und seine Uteruswirkung Jahre lang, während das Mutterkorn dieselbe nach einigen Monaten verliert, so dass es dann selbst in grossen Dosen weder Brand (vergl. oben) noch Krämpfe, noch Uteruszusammenziehung hervorruft. Erfolgreiche Versuche damit an Männern (mit Spermatorrhöe) hat Meisels veröffentlicht; solche an Frauen sind mit demselben unter Fehling, Rosthorn, Küstner in solcher Anzahl angestellt worden, dass über die Thatsache der Wirksamkeit desselben kaum noch Zweifel herrschen können. Die umfassendsten Untersuchungen in Hinsicht des Wochenbettverlaufs hat Paul Krohl im Archiv für Gynäkologie (Bd. 45, Heft 1) veröffentlicht, deren Ergebnisse ich im Nachstehenden, soweit sie uns hier interessiren, referirend mittheilen will, da sie den Pharmakologen noch sehr wenig bekannt zu sein scheinen:

1. Das Cornutin von Kobert ist in höherem Grade als das Ergotin der österreichischen Pharmakopöe, welches nach Kobert zwar Cornutin, aber nicht viel davon enthält, im Stande, deutliche Nachwehen, besonders in den ersten Tagen des Wochenbetts bei Erstgebärenden, hervorzurufen.

2. Die Involution des Uterus wird zwar auch durch Ergotin, besonders aber durch Cornutin in hohem Grade günstig beeinflusst.

3. Bei Anwendung dieser Mittel ist die Verkleinerung der Gebärmutter besonders auffallend in den ersten 3 Tagen des Wochenbetts.

4. Bei Verabreichung von Cornutin resp. Ergotin kommt es schon in den ersten Tagen des Wochenbetts zur Ausstossung von grösseren Klumpen geronnenen Blutes, während ohne diese Mittel die Ausstossung viel später zu erfolgen pflegt.

5. Kommt es bei Anwendung von Ergotin, besonders aber von Cornutin viel früher zur Schliessung des inneren Muttermundes.

6. Treten weisse Lochien nach Verabreichung von Cornutin resp. Ergotin im Wochenbett früher auf als ohne dieses Mittel.

7. Kommt es bei Anwendung von Ergotin, besonders aber bei Verabreichung von Cornutin zu einer deutlichen Pulsverlangsamung; der Puls ist durchschnittlich bedeutend langsamer, als bei Wöchnerinnen ohne Medicament.

8. Auf die Temperatur im Wochenbett hat weder das Cornutin noch das Ergotin einen Einfluss.

9. Die Milchsecretion wird bei Anwendung von Cornutin resp. Ergotin nicht gestört.

10. Hat das Cornutin, sowie Ergotin weder auf Mutter noch auf Brustkind eine schädliche Wirkung jemals bei meinen Versuchen ausgeübt.

Es erscheint somit die frühe Darreichung von wirksamen Mutterkornpräparaten, wie es Cornutin und cornutinhaltiges Ergotin sind, auch nach normalen Geburten sehr empfehlenswerth in folgenden Fällen:

1. Um die Rückbildung des Uterus zu beschleunigen und einer Subinvolutio durch Anregung von Nachwehen vorzubeugen. „Die wichtigste Ursache der Rückbildung des Uterus sind seine Zusammenziehungen, welche sich in den ersten Tagen des Wochenbetts etwa bis zum 7. Tag (denn zu dieser Zeit sind sämmtliche Muskelfasern bereits von Fett durchsetzt) einstellen, allmählig seltener werden und zuletzt schwinden (Kehrer).

Diese Contractionen sind activer Natur und keineswegs bloss als Retractibilität, d. h. als Folge der Elasticität der Uteruswandungen zu betrachten; sie verringern bedeutend den Blutandrang zum Uterus und üben einen beträchtlichen Druck auf die Gefässe, Nerven und Muskulatur aus (Winckel).

2. Um eine Ansammlung von grösseren Blutmassen im puerperalen Uterus und so die Einwirkung von Zersetzungsproducten zu verhüten, zugleich durch Compression der noch offenen Gefässe der Aufnahme schädlicher Stoffe vorzubeugen. Die ganze Uterusinnenfläche stellt nach der Geburt eine grosse unregelmässige Wunde dar. Letztere ist mit ihren zerrissenen Lymphräumen und offenen Gefässen, ihren zahlreichen Vertiefungen und Wulstungen sehr geeignet für die Aufsaugung des Wundsecrets und inficirender Stoffe, wodurch leicht fieberhafte Processe eingeleitet werden.

3. Um die Dauer der blutigen Lochien abzukürzen.

4. Um eine frühe Schliessung des inneren Muttermundes herbeizuführen.

5. Um eventuellen atonischen Nachblutungen vorzubeugen.

Die Anwendung des Mutterkorns in Substanz ist zweckmässiger Weise ganz in der geburtshülflichen Praxis zu verwerfen, weil dieses in hohem Grade unzuverlässig ist. So hat sich schon im Jahre 1825 die „vielerfahrene“ Lachapelle entschieden gegen das Mutterkorn ausgesprochen, indem sie ironisch bemerkt, dass der ganze Werth des Mittels in seiner Unwirksamkeit bestehe. In der Geburtshülfe ist es aber wichtiger, als in jedem anderen Zweige der Heilkunde, ein sicher und prompt wirkendes Mittel zur Hand zu haben, und ein solches haben wir eben jetzt im Cornutin und in den cornutinhaltigen Ergotinen, unter denen das Bombelon'sche Ergotin besonders anzuführen ist. Leider ist aber das Cornutin bis jetzt noch sehr theuer, weil es nur in sehr geringen Quantitäten auch im frischen Mutterkorn vorhanden und seine Reindarstellung sehr schwierig ist. Dann aber darf es nicht lange in Form von Pillen oder Lösungen aufbewahrt werden, da es sich leicht zersetzt; es muss stets frisch zubereitet verabfolgt werden. Dieser letztere Nachtheil ist jedoch erheblich vermindert, seitdem man eine sterilisirte Lösung des Präparats hergestellt und in zugeschmolzenen Röhren à 5 mg in Verkauf gebracht hat (Bernatzik in Wien und Gehe in Dresden).

Ich lasse noch bei dieser Gelegenheit die an der Prager deutschen geburtshülflichen Klinik gebräuchlichen Indicationen und Contraindication für die Anwendung von Cornutin resp. cornutinhaltigen Ergotinen folgen.

Indicirt ist dasselbe:

1. Bei jeder geburtshülflichen Operation, speciell kurz vor dem Kaiserschnitte.

2. Bei Atonia uteri.

3. Nach manueller Lösung der Placenta, sowie nach Ausräumung von Aborten und macerirten Früchten.

4. Bei Zwillingen und Hydramnios wegen drohender Atonie in Folge plötzlicher Entleerung des vorher stark gedehnten Uterus.

5. Im Wochenbett bei Subinvolutio uteri und lange Zeit blutig bleibenden Lochien.

6. Bei Endometritis puerperalis neben vaginalen und besonders nach intrauterinen Irrigationen.

Contraindicirt ist die Anwendung derselben:

1. Bei Blutungen in der Schwangerschaft.

2. Bei Wehenschwäche in der Eröffnungs- und Austreibungsperiode; in der letzteren besonders contraindicirt bei verengtem Becken, bei Tumoren, die das kleine Becken ausfüllen oder die weichen Geburtswege verschliessen, bei Tetanus uteri, bei Stricturen des Muttermundes.

So weit gebe ich die Angaben Krohl's wörtlich wieder. Ich möchte jedoch nicht in den Verdacht kommen, dass ich die zu meinen Ansichten nicht passenden Angaben anderer Autoren nicht berücksichtigte. Ich möchte daher im Nachstehenden einen den deutschen Pharmakologen so wie so wenig zugängigen Artikel eines ungemein soliden schweizerischen Forschers, C. C. Keller, zum Abdruck bringen, welcher so ziemlich alles enthält, was gegen mich vernünftiger Weise vorgebracht werden kann. Er findet sich in der Schweizerischen Wochenschrift für Chemie und Pharmacie und ist mir ohne Jahreszahl (1894) und ohne Angabe der Nummer, welcher er entnommen worden ist, zugegangen. Ich lasse also Keller selbst reden.

Seit Vauquelin im Jahre 1817 den ersten Versuch machte, das Mutterkorn einer chemischen Analyse zu unterziehen, haben zahlreiche Forscher an dem Probleme gearbeitet, die Zusammensetzung dieser Droge zu ergründen und namentlich die wirksamen Bestandtheile zu isoliren und rein darzustellen. Bedeutendere Arbeiten über diesen Gegenstand lieferten Wiggers (1831), Wenzell (1864), Tanret (1875), Dragendorff und Podwyssotzki (1876), Blumberg (1878) und Denzel (1884), doch erst die eingehenden Untersuchungen Kobert's (von 1884 an) gestatteten einen genaueren Einblick in die complicirten Verhältnisse, deren Klarlegung ungewöhnliche Schwierigkeiten dargeboten hat. Kobert[1]) nennt als wirksame Bestandtheile des Mutterkorns:

1. **Ergotinsäure** (die Ergotsäure Wenzell's und die Sklerotinsäure von Dragendorff und Podwyssotzki), welche, in die Blutbahn gebracht, lähmend auf Rückenmark und Gehirn einwirkt, dagegen im Verdauungsapparat ihrer leichten Zersetzbarkeit wegen unwirksam wird. Kobert wies nach, dass dieser Körper ein stickstoffhaltiges Glykosid ist, unter dessen Spaltungsproducten ein physiologisch unwirksames Alkaloid auftritt.

2. **Sphacelinsäure**, ein saures Harz, welches die Ursache der typhösen Form der Mutterkornvergiftung und des Mutterkornbrandes ist, indem es tiefgehende anatomische Veränderungen des thierischen und menschlichen Organismus bewirkt.

3. **Pikrosklerotin**, ein giftiges Alkaloid, welches von Dragendorff und Podwyssotzki entdeckt wurde. Blumberg bestätigte dessen Vorhandensein.

4. **Cornutin**, ein von Kobert dargestelltes, sehr heftig wirkendes Alkaloid, in welchem der genannte Gelehrte auf Grund vielseitigster physiologischer Versuche den alleinigen Träger derjenigen Wirkung des Mutterkorns zu erkennen glaubt, welche für den Arzt am Krankenbette in Betracht kommt. Das Cornutin verursacht Contractionen des schwangeren Uterus inter partum, wie auch des nicht schwangeren, aber schlecht contrahirten Organes; ferner bewirkt es Verengerung der Blutgefässe. Diesem Alkaloide kommt demnach die wehenbefördernde und blutstillende Wirkung zu, welche das Secale cornutum zu einem so werthvollen Arzneistoffe macht.

Leider sind die Angaben Kobert's über die chemischen Eigenschaften des Cornutins sehr lückenhaft, indem es ihm nicht gelungen ist, das Alkaloid in reinem krystallisirtem Zustande darzustellen, weil es bei der grossen Kostbarkeit der Substanz[2]) nicht möglich war, ausgedehntere Versuche in dieser Richtung anzustellen. Ebenso findet sich nirgends eine Angabe über die im Mutterkorne vorhandene Menge des Cornutins; dass die Ausbeute nach den bisherigen Darstellungsmethoden eine sehr geringe sein muss, kann wohl aus dem hohen Preise des Präparates gefolgert werden.

Schon 1864 hatte Wenzell zwei Alkaloide aus dem Mutterkorn dargestellt, das Ecbolin und das Ergotin, welche sich dadurch unterscheiden sollten, dass ersteres durch Quecksilberchlorid gefällt werde, letzteres dagegen nicht. Blumberg und Andere gelangten zu der Ansicht, dass beide Alkaloide identisch seien. Auf ihre physiologische Wirkung wurden sie, wie es scheint, nicht geprüft.

Im Jahre 1875 veröffentlichte Tanret eine später wiederholt modificirte und verbesserte Darstellungsmethode eines Mutterkornalkaloides, welches er Ergotinin nannte. Er erhielt es theils in amorphem, theils in krystallisirtem Zustande im Betrage von ungefähr 1,2 pro Mille. Als dem Ergotinin eigenthümliche Eigenschaften gab Tanret an, dass es durch concentrirte Schwefelsäure roth, dann violett und schliesslich blau gefärbt werde, und dass die verdünnte alkoholische Lösung eine blauviolette Fluorescenz zeige. Kobert prüfte das Ergotinin[3]) auf seine physiologische Wirkung und giebt an, dass es sich indifferent erwiesen habe. Diese Beobachtung erfuhr lebhaften Widerspruch von Seiten Tanret's, der seinerseits das Kobert'sche Cornutin als theilweise zersetztes

---

[1]) Siehe die Monographie des Mutterkorns, welche Kobert in der Realencyklopädie der gesammten Pharmacie (Bd. VII, p. 172—198) niedergelegt hat. Dort finden sich auch die wichtigsten Citate.

[2]) In der A-Liste der Firma Gehe u. Comp. in Dresden vom September 1893 findet sich 1 g Cornutin. Koberti zu Mk. 36, 1 g Cornutin. citricum zu Mk. 42, Cornutin. hydrochloric. ebenfalls zu Mk. 42 notirt.

[3]) Tanret berechnete 1 mg krystallisirtes Ergotinin, wie es Kobert zu seinen Versuchen verwendete, mit Fr. 1.50. Gehe u. Comp. notiren 1 g Ergotinin. crystallisatum mit Mk. 32, 1 g Ergotinin. amorph. mit Mk. 25.

Ergotinin betrachtet. Die Wirksamkeit des Ergotinins wurde von vielen Aerzten bestätigt, von anderen aber angezweifelt.

Vorstehende kurze Darlegung dürfte genügen, um zu zeigen, welche Widersprüche hier noch vorhanden sind und ihrer Lösung harren. Eines aber dürfte doch als unumstösslich sicher und bewiesen angenommen werden, — die Thatsache, dass die arzneiliche Wirkung des Mutterkorns auf die Gegenwart eines oder mehrerer Alkaloide zurückzuführen ist. Mit dieser Erkenntniss war auch der Pfad vorgezeichnet, der zu einer Werthbestimmung des Mutterkorns auf chemischem Wege führen musste.

Wenn Kobert seine oben erwähnte Monographie des Mutterkorns mit den Worten einleitete: „Es unterliegt keinem Zweifel, dass gegenwärtig das Mutterkorn sowohl für den Arzt als für den Apotheker eines der wichtigsten, aber auch der am schwersten zu beurtheilenden Arzneimittel ist“, so musste dieser Ansicht unbedingt beigepflichtet werden, denn nur sehr schwierig auszuführende, in ihren Resultaten keineswegs zuverlässige physiologische Versuche konnten über die Güte des Mutterkorns oder eines Mutterkornpräparates Aufschluss geben. Alle Bestrebungen, eine Methode zur Werthbestimmung des Mutterkorns auf chemischem Wege zu finden, scheiterten bis jetzt an den grossen Schwierigkeiten, welche durch die natürliche Beschaffenheit und das eigenthümliche Verhalten der Droge bedingt sind. Um so willkommener dürfte den interessirten Kreisen eine Untersuchungsmethode sein, welche es ermöglicht, den Alkaloidgehalt des Mutterkorns auf eine Weise zu bestimmen, welche wohl ebenso sicher ist und kaum grössere Schwierigkeiten darbietet als die Prüfung der Chinarinde auf den Gehalt an Chinaalkaloiden.

Das Verfahren schliesst sich im Wesentlichen demjenigen an, welches in seinen Grundzügen in dem allgemeinen Abschnitte dieser Mittheilungen [1]) geschildert worden ist.

Secale cornutum enthält bekanntlich reichliche Mengen eines in frischem Zustande fast farblosen oder blassgelben, ziemlich dickflüssigen Oeles, welches leicht verseift wird und deshalb entfernt werden muss. Wird Mutterkorn mit Aether extrahirt, der ölhaltige Auszug mit Ammoniakflüssigkeit geschüttelt, so bildet sich sofort eine orangegelb gefärbte Seifenlösung, aus welcher sich auf Säurezusatz Fettsäuren abscheiden. Die Angabe Kobert's, dass sich eine heller gefärbte, in Aether leicht lösliche, und eine dunklere, in Aether schwerer lösliche Fettportion unterscheiden lasse, kann ich nicht bestätigen. Die von mir untersuchten Proben von schweizerischem, deutschem, russischem und spanischem Mutterkorne zeigten alle das nämliche Verhalten; wurde mit Aether extrahirt, so hinterblieb das Oel blassgelb; mit Petroläther ausgezogen, ist es nahezu ungefärbt. Der Oelgehalt schwankte zwischen 18,3—39,6 %.

Wird Mutterkorn mit Aether behandelt, so gehen ausser dem fetten Oele (und Spuren von Sphacelinsäure) auch Alkaloide in Lösung, wie Kobert nachgewiesen hat. Die verschiedenen Proben gaben das Alkaloid nicht mit der gleichen Leichtigkeit an Aether ab, am leichtesten das russische, bedeutend schwieriger deutsches und schweizerisches Mutterkorn. Wurde die russische Droge mit der dreifachen Menge Aether percolirt, so gingen 44 % des Gesammtalkaloidgehaltes in Lösung; wurde die Percolation mit Aether lange genug fortgesetzt, so konnte dem Mutterkorn fast sämmtliches Alkaloid entzogen werden. Man ersieht hieraus, wie sehr Kobert im Rechte war, wenn er das Entfetten des Mutterkorns mittelst Aether, wie es die Pharmacopoea Germanica Ed. II zum Zwecke der Haltbarmachung des Pulvis Secalis cornuti vorschrieb, als verwerflich bezeichnete. Andererseits erklärt sich aus dem Alkaloidgehalte des Mutterkornöles seine, von verschiedenen Autoren beobachtete Giftigkeit und die Empfehlung eines Extractum Secalis cornuti aethereum durch den Genter Apotheker Oost (1836).

Weit besser als Aether eignet sich zum Entfetten des Mutterkorns der Petroläther, indem dieses Menstruum nur äusserst geringe Spuren des Alkaloides aufnimmt. Werden z. B. 50 g Mutterkornpulver bis zur völligen Entfettung mit Petroläther percolirt, das Percolat mit 15 ccm verdünnter Salzsäure (0,5 % HCl) geschüttelt, so entsteht auf Zusatz von Mayer'schem Reagens, dem empfindlichsten Fällungsmittel für Mutterkornalkaloide, nur eine kaum wahrnehmbare Opalescenz. Die Absicht der Ph. G. Ed. II hätte sich demnach wohl erreichen lassen, wenn statt Aether die leicht flüchtigen Bestandtheile des Petroleums, Petroläther, verwendet worden wären.

---

[1]) Siehe Schweiz. Wochenschrift für Chem. u. Pharm. 1894, Nr. 5, p. 44.

Zur Bestimmung des Alkaloidgehaltes bringt man 25 g trockenes Mutterkornpulver (Sieb IV Ph. Helv. Ed. III, Sieb V D. A.) in einen kleinen Percolator (sogen. Extractionsrohr), drückt es leicht ein, bedeckt es mit einem Wattebäuschchen und extrahirt mit Petroläther, bis einige Tropfen des Percolates beim Verdunsten auf einem Uhrglase keinen Rückstand hinterlassen. Man lässt den Petroläther abfliessen und trocknet das Drogenpulver bei gelinder Wärme völlig aus; dann bringt man es in ein tarirtes trockenes Medicinglas von 250 ccm Inhalt, übergiesst es mit 100 g Aether und giebt nach ca. 10 Minuten eine Magnesiamilch hinzu, welche man durch Anschütteln von 1,0 g gebrannter Magnesia mit 20 ccm Wasser in einem Reagenscylinder bereitet hat. Die Mischung wird sofort anhaltend und kräftig umgeschüttelt, worauf sich das Mutterkorn zusammenballt und die Lösung klar wird. Das Umschütteln wird während einer halben Stunde öfters wiederholt, worauf man 80 g der ätherischen Lösung abgiesst. Sollte es nicht möglich sein, diese Menge zu erhalten, so begnügt man sich mit 72 oder 76 g der Lösung und berechnet das Resultat durch einfache Division; je 4 g entsprechen 1 g Mutterkorn. Wenn die Lösung nicht genügend klar sein sollte, was jedoch selten der Fall ist, so lässt man sie einige Stunden ruhig stehen; es setzt sich etwas höchst feines Mutterkornpulver ab, von welchem man die Lösung sorgfältig in einen Scheidetrichter decantirt. Hier schüttelt man 3mal mit verdünnter Salzsäure (0,5 % HCl) aus, nämlich mit 25, 15 und 10 ccm. Vorsichtshalber schüttelt man, da das Alkaloid dem Aether etwas schwierig zu entziehen ist, noch ein viertes Mal mit 10 ccm der verdünnten Salzsäure, lässt hievon eine kleine Menge abfliessen und prüft mit Mayer'schem Reagens; tritt noch Trübung ein, so muss nochmals ausgeschüttelt werden. Die saure wässerige Lösung ist gewöhnlich durch weissliche Flöckchen getrübt; eine leichte Trübung ist für das weitere Verfahren ohne wesentlichen Nachtheil; eine stärkere Trübung lässt sich mittelst Filtration durch ein kleines benetztes Filter grösstentheils beseitigen; nöthigenfalls schüttelt man die Flüssigkeit mit einer Messerspitze voll Talkpulver, das man vorher mit Salzsäure behandelt und wieder ausgewaschen hat, filtrirt und wäscht mit wenig Wasser nach. Die saure Lösung wird mit dem gleichen Volumen Aether und überschüssigem Ammoniak geschüttelt, wobei das Alkaloid in den Aether übergeht. Man wiederholt das Ausschütteln noch 2mal mit etwas geringeren Mengen Aether, vereinigt die ätherischen Lösungen, filtrirt, um Tröpfchen wässeriger Flüssigkeit zu entfernen, und destillirt aus einem genau tarirten Kölbchen im Wasserbade ab. Den Rückstand behandelt man 2mal mit etwas Aether, den man wegkochen lässt, trocknet bis zum constanten Gewichte und wägt.

Zum Ausschütteln des Mutterkornalkaloides ist reiner Aether anderen Lösungsmitteln vorzuziehen, da die Trennung der Flüssigkeiten am schnellsten erfolgt und das Alkaloid am reinsten erhalten wird. Das beste Lösungsmittel ist zwar Chloroform, jedoch wegen sehr starker Emulsionsbildung zum Ausschütteln ungeeignet. Eine Mischung von Chloroform mit Aether könnte Verwendung finden; die Alkaloidausbeute ist dann höher als bei Anwendung von reinem Aether; jedoch ist das Plus auf Verunreinigungen durch Farbstoff etc. zurückzuführen. Essigäther, nach Kobert ein gutes Lösungsmittel für Cornutin, ist zum Ausschütteln nicht zu empfehlen; erstens hält es schwer, der wässerigen Lösung alles Alkaloid zu entziehen, offenbar, weil sie selber reichlich Essigäther aufnimmt; zweitens ist das Abdestilliren des Essigäthers mit Schwierigkeiten verbunden, und endlich wird das Alkaloid nicht so rein erhalten wie mit Aether; es enthält namentlich immer etwas Chlorammonium beigemengt, das dann beim Lösen des Alkaloides in absolutem Alkohol ungelöst zurückbleibt.

Nach dem oben angegebenen Verfahren dargestellt, erhält man das Mutterkornalkaloid weiss oder nur wenig gelblich gefärbt und in deutlich krystallinischer Form.

Da sich in der Literatur mehrfach die Angabe findet, dass auch Petroläther dem Mutterkorn nebst dem fetten Oele Alkaloide entziehe, wurde die Alkaloidbestimmung anfänglich in der Weise ausgeführt, dass die Droge mit Aether extrahirt und diese Lösung für sich mit verdünnter Säure ausgeschüttelt, im Uebrigen aber, wie oben beschrieben, verfahren wurde. Nachdem jedoch festgestellt war, dass sowohl das Alkaloid selbst als seine Salze in Petroläther vollständig unlöslich sind, dass ferner beim Entfetten des Mutterkorns mit diesem Lösungsmittel höchstens ganz geringe Spuren des Alkaloides in Lösung gehen, wurde der oben beschriebenen einfacheren Methode der Vorzug gegeben. Die Resultate der beiden Verfahren stimmten übrigens vollkommen überein.

Bevor ich die Beschreibung der chemischen Eigenschaften des Alkaloides

unternehme, muss ich, um keine Verwirrung in Bezug auf die Identität des von mir erhaltenen Mutterkornalkaloides mit den Präparaten der eingangs erwähnten Autoren entstehen zu lassen, hier constatiren, dass nach meiner Ueberzeugung überhaupt nur ein Mutterkornalkaloid existirt, dass namentlich das Ergotinin von Tanret und das Cornutin von Kobert ein und dieselbe Substanz sind.

Was das Pikrosklerotin Dragendorff's und Blumberg's anbetrifft, so ist dasselbe ohne allen Zweifel identisch mit dem Mutterkornalkaloide, welches auf die angegebene Weise erhalten wird, resp. mit einem theilweise zersetzten Producte. Abgesehen davon, dass schon die Darstellungsweise darauf hindeutet, geht aus den Angaben Blumberg's deutlich hervor, dass sich das Pikrosklerotin von dem Ergotinin Tanret's wesentlich nur dadurch unterscheidet, dass es stark bitter schmeckt, während letzterem nur ein schwach bitterer Geschmack zukommt. Wird eine angesäuerte alkoholische Lösung des Mutterkornalkaloides, die kaum bitter schmeckt, im Wasserbade verdunstet, so tritt eine theilweise Zersetzung unter Ausscheidung dunkler, harziger Massen ein. Nimmt man den Rückstand mit Wasser auf, so enthält die Lösung zwar noch unzersetztes, stark giftig wirkendes Alkaloid, schmeckt aber zugleich ziemlich stark bitter. Dies ist das Pikrosklerotin Dragendorff's, Podwyssotzki's und Blumberg's, dessen Reindarstellung übrigens keinem der genannten Autoren gelungen ist.

Auch das Cornutin Kobert's ist, wie bereits bemerkt, noch nicht in reinem Zustande erhalten worden, weshalb der Autor nur spärliche Angaben über diesen Körper macht und namentlich nicht angiebt, wie er sich in chemischer Hinsicht von dem Ergotinin Tanret's unterscheiden lassen soll. Die ganze Differenz beruht auf der Darstellungsweise der beiden Alkaloide. Schüttelt man eine schwach saure (oder alkalische) wässerige Lösung, welche Ergotinin und Cornutin enthält, mit Aether aus, so soll nur das erstere in Lösung gehen; der von Ergotinin freien Lösung soll dann nach Kobert das Cornutin durch Schütteln mit Essigäther oder Chloroform entzogen werden können. Dieser Angabe kann ich auf Grund vielfacher Versuche nicht beistimmen. Einer sauren Lösung des Mutterkornalkaloides kann durch Aether nur sehr wenig Alkaloid entzogen werden, aus einer alkalischen dagegen kann alles Alkaloid in Aether übergeführt werden, wenn man das Ausschütteln oft genug wiederholt. Enthält die Lösung nur wenig Alkaloid, so hat es keine Schwierigkeit, sie durch Schütteln mit Aether so vollständig alkaloidfrei zu erhalten, dass sie nach dem Ansäuern mit HCl durch Mayer'sches Reagens auch nicht einmal opalisirend getrübt wird. Anders verhält es sich, wenn reichlichere Mengen des Alkaloides vorhanden sind, wie beispielsweise in Lösungen, die durch Verarbeiten von grösseren Quantitäten Mutterkorn erhalten werden. Solche Lösungen vollständig mittelst Aether auszuschütteln, ist wegen der relativen Schwerlöslichkeit des Alkaloides in diesem Menstruum sehr schwierig. Hat man 3mal mit Aether extrahirt, so kann die Lösung immer noch reichlich Alkaloid enthalten, welches dann in Essigäther oder Chloroform übergeführt werden kann.

Wird eine concentrirte Lösung des Alkaloides in wenig Essigäther in viel wasserfreien Aether gegossen, so scheidet sich ein Theil des Alkaloides aus. Kobert benutzt dieses Verhalten, um das Cornutin von den letzten Spuren Ergotinin zu befreien. Es ist jedoch Thatsache, dass alle diese verschiedenen Alkaloidportionen, die durch Aether wie die durch Essigäther oder Chloroform ausgeschüttelte, die durch Aether aus der Lösung in Essigäther gefällte wie die in den Aether übergegangene, sich vollständig gleich verhalten und die nämlichen höchst charakteristischen Reactionen zeigen, von welchen nunmehr gesprochen werden soll. Weiter unten werde ich weitere Beweise, welche für die Identität des Cornutins und des Ergotinins sprechen, anführen.

Das Alkaloid besitzt folgende bemerkenswerthe Eigenschaften:

Es ist, einmal in krystallinischen Zustand übergegangen, in Aether ziemlich schwer löslich, leicht löslich dagegen in Chloroform und Alkohol. In Wasser ist es unlöslich und fällt daher aus der alkoholischen Lösung auf Wasserzusatz aus. Ebenso ist es in Petroläther vollständig unlöslich und kann aus seiner Lösung in Aether durch Zufügen von Petroläther in weissen Flocken gefällt werden. Die verdünnte alkoholische Lösung zeigt eine starke bläulichviolette Fluorescenz, welche namentlich nach dem Ansäuren deutlich hervortritt. Am besten nimmt man diese Erscheinung, welche lebhaft an die Fluorescenz von sauren wässerigen Chininlösungen erinnert, wahr, wenn man einen Reagenscylinder zu zwei Drittel mit der Alkaloidlösung füllt, das obere Drittel mit der Hand umschliesst und nun

von oben auf die Flüssigkeit blickt. Ergotininlösungen sollen sich an der Luft grün und roth färben; ein solcher Farbenwechsel wurde von mir nie beobachtet, vielmehr blieben die Lösungen auch bei wochenlangem Stehen unverändert farblos, und die Fluorescenz zeigte sich anhaltend mit der gleichen Intensität.

Die alkoholische, mit Wasser bis zur starken Trübung versetzte Alkaloidlösung zeigt nur leicht bitteren Geschmack und reagirt schwach, aber deutlich alkalisch. Mit Säuren verbindet sich das Alkaloid zu neutralen Salzen, welche leicht auf folgende Weise erhalten werden können.

Man löst das Alkaloid in etwas Chloroform, verdünnt mit Aether und setzt nun eine ätherische Lösung einer Säure zu, worauf die in Aether unlöslichen Salze sofort ausfallen, auf einem Filter gesammelt, durch Waschen mit Aether von überschüssiger Säure befreit und getrocknet werden können. Helles Tageslicht ist hiebei möglichst zu vermeiden, da die Salze ziemlich lichtempfindlich sind, dagegen sind sie nicht hygroskopisch.

Hergestellt wurden auf die angegebene Art das Hydrochlorid, das Tartrat und das Citrat des Alkaloides, alles weisse Pulver, von welchen das Hydrochlorid deutlich krystallinisch erhalten wurde. Die neutralen Salze sind in Wasser ziemlich leicht löslich, schwer löslich dagegen in verdünnten Säuren, so dass eine nicht zu verdünnte Lösung des Hydrochlorids auf Zusatz von Salzsäure sofort getrübt und gefällt wird. Das gleiche Verhalten wurde für das Acetat und das Citrat constatirt.

Aus der neutralen oder schwach sauren Lösung kann das Alkaloid durch Chloroform ausgeschüttelt werden, am leichtesten, wenn die Lösung und das Chloroform auf 50° erwärmt werden. Dagegen giebt die saure Lösung an Aether nur sehr wenig Alkaloid ab.

Die wässerige Lösung des Hydrochlorids 1 : 1000 wird gefällt durch Ammoniak, Kalium-, Natrium- und Baryumhydroxyd; das Alkaloid löst sich leicht im Ueberschusse der drei letztgenannten Agentien, nicht aber in überschüssigem Ammoniak. Die gleiche neutrale oder schwach saure Alkaloidlösung (1 : 1000) wird durch alle bekannten Alkaloidreagentien gefällt, so durch Platin- und Goldchlorid, Kaliumbichromat, Jodjodkalium, Bromwasser, Ferro- und Ferricyankalium, Tannin, Pikrinsäure, Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Kaliumquecksilberjodid, Jodkalium und Quecksilberchlorid.

Die Angabe Kobert's, dass Cornutin aus durch Barythydrat alkalisch gemachter Lösung durch Sublimat gefällt werde, konnte nicht bestätigt werden, da Quecksilberchlorid durch Baryumhydroxyd ohnehin zersetzt und gefällt wird.

Die Alkaloidlösung 1 : 5000 wird sofort oder nach einiger Zeit gefällt durch Pikrinsäure, Jodjodkalium, Bromwasser, Gerbsäure und Ferricyankalium. Kaliumquecksilberjodid (Mayer'sches Reagens) bewirkt noch Fällung in einer Lösung 1 : 10 000; wird die Lösung bis zum Verhältniss 1 : 20 000 verdünnt, so tritt auf Zusatz von Mayer'schem Reagens noch starke Opalescenz ein.

Eine schöne und prägnante Farbenreaction giebt das Mutterkornalkaloid mit concentrirter Schwefelsäure. Uebergiesst man einige Milligramme des Alkaloides auf einem Uhrschälchen, das man auf eine weisse Unterlage stellt, mit ca. 1 ccm der Säure, so färbt es sich gelb bis bräunlich und löst sich mit gelblicher Farbe, die um so heller ist, in je reinerem Zustande sich das Alkaloid befindet. Die Lösung nimmt nach einigen Stunden eine sehr schöne violettblaue Färbung an. Am reinsten und raschesten erhält man die Färbung, welche sehr beständig ist und erst nach mehreren Tagen verblasst, wenn man recht wenig Alkaloid verwendet; nimmt man mehr davon, so dauert es viel länger, bis die Farbenreaction eintritt, und die Flüssigkeit trübt sich durch ausgeschiedene Flöckchen.

Diese Reaction ist schon länger bekannt und von Tanret für das Ergotinin, von Blumberg für das Pikrosklerotin, nicht aber von Kobert für das Cornutin angegeben worden; doch giebt auch letzteres diese charakteristische Färbung, was entschieden für die Identität der drei genannten Körper spricht. Wird das krystallinische Rohalkaloid, wie es bei der Werthbestimmung des Mutterkorns erhalten wird, wiederholt mit kaltem Aether behandelt, so hinterbleibt ein schwerlöslicher Rückstand, der nach Kobert's Ansicht aus Cornutin bestehen müsste; gerade dieser giebt die erwähnte Reaction besonders rein und schön.

Die Lösung des Alkaloides in concentrirter Schwefelsäure giebt mit den gebräuchlichsten Oxydationsmitteln, wie Kaliumbichromat, Kaliumnitrat, Kaliumpermanganat und Ferricyankalium keine auffallende Färbung, wohl aber tritt auf Zusatz von Eisenchlorid eine prächtige, ebenso charakteristische

als empfindliche Farbenreaction ein. Man löst eine kleine Menge des Alkaloides in concentrirter Schwefelsäure und bringt ein Tröpfchen Eisenchloridlösung (so viel als an einem Glasstäbchen hängen bleibt) hinzu; beim Umrühren nimmt die Lösung eine intensiv orangerothe Färbung an, welche bald in ein tieferes Roth übergeht, während sich die Randzone der Flüssigkeit bläulich bis bläulichgrün färbt. Der weitere Verlauf der Reaction ist verschieden, je nach der Menge des verwendeten Alkaloides. Am schönsten treten die Farbenerscheinungen auf, wenn recht wenig (ca. 2—3 mg) des Alkaloides gelöst wird; die prächtig rothe Färbung hält dann länger an und zeigt einen violetten Schimmer; die Randzone geht in ein zartes Blau über, dann färbt sich die Lösung violett, schliesslich violettgrau, unter Trübung durch ausgeschiedene Flöckchen. Nimmt man mehr Alkaloid, ca. 5 mg, so geht die rothe Färbung rasch in Braunroth über; die Randzone färbt sich mehr bläulichgrün; dann nimmt die ganze Flüssigkeit eine schmutziggrüne Farbe an, während oft ein schmaler, schön rosarother Saum auftritt; endlich stellt sich neben starker Trübung eine schmutzig graubraune Färbung ein.

Die prächtig orangerothe Farbe und die bläuliche bis bläulichgrüne Randzone sind stets zu beobachten und für das Mutterkornalkaloid in hohem Grade charakteristisch.

Die Firma Gehe u. Comp. in Dresden stellt schon seit längerer Zeit Cornutin und Ergotinin nach den Angaben Kobert's dar, welcher die energische, ungemein active Wirkung des Gehe'schen Cornutins besonders hervorhebt.

Das Gehe'sche „Cornutinum hydrochloricum Koberti“ stellt dunkelbraune, etwas hygroskopische Blättchen dar, welche sich in Wasser mit brauner Farbe lösen. Das Gehe'sche „Ergotininum amorphum“ ist ein röthlichweisses Pulver, welches sich in Chloroform leicht und vollständig auflöst. Eine Probe des letzteren Präparates wurde auf die oben angegebene Weise in das neutrale Hydrochlorid übergeführt.

Diese beiden Salze, das Cornutinum hydrochloricum und das Ergotininum hydrochloricum, verhielten sich nun ganz genau wie mein Mutterkornalkaloid, d. h. eine verdünnte, angesäuerte, alkoholische Lösung fluorescirt deutlich violettblau, die concentrirte wässerige Lösung wird durch Salzsäure gefällt, mit concentrirter Schwefelsäure geben sie die violettblaue, mit Schwefelsäure und Eisenchlorid die beschriebene orangerothe Färbung. Die Uebereinstimmung ist derart, dass man sie sich nicht vollkommener denken kann.

Schliesslich erwähne ich noch, dass Herr Dr. med. Hans von Wyss, Privatdocent an der Universität Zürich, die Güte hatte, mit meinem Mutterkornalkaloid physiologische Versuche anzustellen, und fand, dass dasselbe die specifischen Wirkungen besass, welche Kobert seinem Cornutin zuschreibt.

Die Untersuchung von sechs verschiedenen Handelssorten von Secale cornutum ergab nun nachstehende Resultate[1]):

Nr.	I	0,095 %
„	II	0,130 %
„	III	0,157 %
„	IV	0,205 %
„	V	0,245 %
„	VI	0,225 %.

Die Provenienz der untersuchten Proben war folgende:

Nr. I. Schweizerisches Mutterkorn, anfangs August 1893 in der Umgegend von Burgdorf gesammelt. Es gelangte ganz frisch in meinen Besitz und wurde auf das sorgfältigste, d. h. in einer gut schliessenden Blechtonne über Aetzkalk aufbewahrt.

Nr. II. Deutsches Mutterkorn von Caesar u. Loretz in Halle a. S.

Nr. III deutsches, Nr. IV spanisches, Nr. V russisches Mutterkorn, bezogen von Gebr. Blembel in Hamburg.

Nr. VI Oesterreichisches Mutterkorn, erhalten von J. H. Pestalozzi u. Comp. in Wädensweil.

Die russische Droge erwies sich als die alkaloidreichste und allen anderen überlegene. Ganz auffallend ist der geringe Gehalt des sorgfältig gesammelten

---

[1]) Die angegebenen Werthe sind Mittelzahlen aus mindestens je drei Bestimmungen.

schweizerischen Mutterkorns, welches, da es sicher frisch geerntet war, nach den bisherigen Anschauungen allen anderen hätte vorgezogen werden müssen.

Das Alkaloid aus allen diesen Mutterkornproben verhielt sich übereinstimmend, wie oben geschildert worden ist; einzig dasjenige aus spanischem Secale cornutum, das stets etwas weniger rein erhalten wurde als aus den anderen Handelssorten, nahm beim Uebergiessen mit Schwefelsäure vorübergehend grünliche Färbung an, zeigte im Uebrigen genau übereinstimmende Eigenschaften.

Es liegt mir ferne, aus dem vorliegenden, wenig umfangreichen Untersuchungsmateriale irgend welche weitergehende Schlüsse ziehen zu wollen. Immerhin geben die mitgetheilten Untersuchungsresultate zu denken und beweisen recht deutlich, wie nothwendig und wichtig auch bei dieser Droge eine Werthbestimmung auf chemischem Wege ist.

Es musste nun von besonderem Interesse sein, ein altes verlegenes Mutterkorn auf seinen Alkaloidgehalt zu prüfen. Hiezu stand ein Pulvis Secalis cornuti zu Gebote, welches, von unbestimmbarer Provenienz, mindestens 2 Jahre in gepulvertem Zustande und ohne besondere Vorsichtsmassregeln aufbewahrt worden ist. Beim Entfetten mit Aether zeigte das Percolat eine auffallend dunkelbraune Färbung, und das beim Verdunsten des Aethers zurückbleibende Fett nahm eine ziemlich feste, butterähnliche Consistenz an. Auf dieses Verhalten machte Koster schon 1885 aufmerksam und betonte, dass man altes Mutterkorn von frischem schon durch die Farbe des Aetherauszuges unterscheiden könne, welche bei ersterem dunkelbraun, bei letzterem hell weingelb sei. Der Koster'sche Vorschlag scheint aber nicht die verdiente Beachtung gefunden zu haben.

Die weitere Untersuchung ergab das höchst überraschende Endresultat, dass dieses alte Mutterkorn immer noch 0,165 % Alkaloid enthielt.

Das Alkaloid war wenig gelblich gefärbt, krystallinisch, in Chloroform und Alkohol leicht mit gelblicher Farbe löslich. In allen Eigenschaften stimmte es mit dem aus frischem Mutterkorn erhaltenen Alkaloide überein, nur in einem Punkte liess sich ein abweichendes Verhalten constatiren.

Wurden einige Milligramme des Alkaloides mit concentrirter Schwefelsäure übergossen, so nahm es eine schön grüne Farbe an, welche jedoch sofort in ein dunkles Blaugrün bis Indigoblau überging, indem sich gleichzeitig eine Trübung einstellte. Nach einer Stunde nahm die Mischung eine tief moosgrüne Färbung an, welche im Verlaufe in Hellgelb und schliesslich in ein beständiges Violettblau überging. Letztere Färbung trat (wie bei dem Alkaloide aus frischem Mutterkorn) bei Anwendung von wenig Alkaloid schon nach einigen Stunden, in concentrirteren Lösungen erst nach Tagen ein.

Gegen Schwefelsäure und Eisenchlorid verhielt sich das Alkaloid wie dasjenige aus Mutterkorn letzter Ernte; ebenso wurde die wässerige Lösung des Hydrochlorids durch Salzsäure gefällt, und die verdünnte alkoholische Lösung zeigte die mehrfach erwähnte Fluorescenz.

Das schweizerische Mutterkorn liess bis zur Stunde keine Abnahme des Alkaloidgehaltes erkennen, ebenso wenig die übrigen von mir untersuchten Handelssorten.

Die Darstellung des Alkaloides und seiner Salze in reinem krystallisirtem Zustande, welche ohne Zweifel möglich sein wird, ihre genaue Analyse, sowie die Feststellung einer Reihe in vorliegender Arbeit angedeuteter Punkte muss ich Fachgenossen überlassen, welche sich speciell mit wissenschaftlichen Untersuchungen beschäftigen können; für einen mitten in praktischer Berufsthätigkeit stehenden Apotheker würde diese Aufgabe zu weit führen und allzuviel Zeit in Anspruch nehmen.

Ich resumire die hauptsächlichsten Ergebnisse meiner Studie kurz in folgenden Sätzen:

1. Das Mutterkorn enthält als wirksamen Bestandtheil nur ein Alkaloid, Pikrosklerotin, Ergotinin und Cornutin sind identisch.

2. Das Mutterkornalkaloid ist keineswegs ein so leicht zersetzlicher und unbeständiger Körper, wie bisher angenommen worden ist. Im unzerkleinerten und richtig aufbewahrten Mutterkorn bleibt es mindestens ein Jahr lang unverändert erhalten.

3. Schon das frische Mutterkorn enthält das Alkaloid in sehr wechselnder Menge, so dass eine Gehaltsbestimmung wünschbar und nothwendig ist.

Bei Aufstellung dieser Thesen befinde ich mich zu meinem Bedauern zum Theil in starkem Widerspruche mit Prof. Kobert, der sich um die Kenntniss der Mutterkornbestandtheile so grosse Verdienste erworben hat, weniger dagegen mit

den Erfahrungen von Tausenden von Aerzten am Krankenbette, denen man doch auch nicht alles Urtheil und alle Beobachtungsgabe absprechen darf.

Die Kobert'sche Benennung des Mutterkornalkaloides „Cornutin“ möchte ich aus praktischen Gründen beibehalten; sie bezeichnet den wirksamen Bestandtheil des Secale cornutum und hat sich in ärztlichen und pharmaceutischen Kreisen bereits eingelebt.

Nach den recht überzeugenden Versuchen Keller's giebt es also nur ein Mutterkornalkaloid. Ich habe gerade daraufhin, wie ich schon oben erwähnte, im vorigen Jahre meine Versuche mit Ergotinin wiederholt und im Gegensatz zu H. v. Wyss von Neuem gefunden, dass es an Wirksamkeit weit hinter der Substanz zurückbleibt, welche ich theils selbst mir aus frischem Mutterkorn oft dargestellt, theils durch Gehe u. Comp. habe darstellen lassen. Ich muss daraufhin also zum Mindesten behaupten, dass es eine wirksame und eine unwirksame Modification des Mutterkornalkaloides giebt; die wirksame nenne ich Cornutin, die unwirksame, theils in Krystallen von Tanret bezogene, theils von Gehe dargestellte nenne ich Ergotinin. Aus meinen chemischen Versuchen, die sich zum Theil auf Mengen von über 5 g Alkaloid bezogen, kann ich jedoch den Schluss, dass nur ein Alkaloid vorhanden ist, nicht ziehen, sondern muss an der Existenz mehrerer Basen festhalten. Ob eine derselben das Mutteralkaloid ist und das andere nur durch Zersetzung jenes entstanden ist, kann ich natürlich nicht sagen, möchte aber diese Möglichkeit nicht ohne Weiteres von der Hand weisen. Entscheiden wird sich diese Frage überhaupt nur lassen, wenn ein namhafter Chemiker wie z. B. Ernst Schmidt, der ja auch schon die schwierige Muscarinfrage gelöst hat, sich mit Unterstützung durch Geldmittel einer gelehrten Gesellschaft (z. B. des deutschen Apothekervereins) an die Verarbeitung von 100 Centner Mutterkorn macht und die daraus unter grösster Vorsicht gewonnenen Basen in Krystallen darstellt, analysirt und an mehrere Pharmakologen gleichzeitig zur Prüfung abgiebt. Ich vermuthe, dass dabei ein stark wirkendes und ein sehr schwach wirkendes Alkaloid sich ergeben wird, denen jedoch beiden die oben beschriebene Farbenreaction zukommen dürfte. Hinsichtlich der Vorschriften der Pharmakopöen zu Ergotinen habe ich an die Extracte, welche nur Sklerotinsäure und kein Alkaloid enthalten, schon 1884 die Axt gelegt; es sollte mich freuen, wenn meine unablässigen Bemühungen es dahin bringen würden, dass man in Zukunft die Sklerotinsäure ganz aus den — wenigstens zu subcutaner Verwendung bestimmten — Extracten beseitigt. Keller hat ein solches Extract, veranlasst durch meine Schriften, für die Schweiz bereits in Aussicht gestellt. So lange ein solches in Deutschland nicht vorhanden ist, möge man meinetwegen die von mir als Cornutin bezeichnete Substanz als ein sklerotinsäurefreies wirksames Mutterkornextract bezeichnen, falls der Name Cornutin nicht Allen passt. Dass es eine chemisch reine Substanz sei, habe ich niemals behauptet, obwohl die Franzosen mir dies mit Vorliebe in die Schuhe schieben.

Da in einem englischen hochangesehenen Journal der Gedanke ausgesprochen worden ist, ich hätte nur deshalb über das Cornutin undeutliche und unvollkommene Angaben gemacht, um durch concurrenzfreie Cornutindarstellung mir Schätze zu verdienen, so sei mir zum Schluss die — hoffentlich für die meisten Leser überflüssige —

Angabe verstattet, dass ich nie einen Pfennig mit meinen Mutterkornarbeiten verdient, wohl aber Hunderte von Mark darauf schon mehrmals verwandt habe. Das einzige Bestreben, welches mich bei denselben von jeher geleitet hat und auch ferner leiten soll, ist das, meinen Mitmenschen zu nützen und die Wissenschaft zu fördern.

Erklärung zu Tafel V.

Fig. 1. Aconitum septentrionale Koelle, gezeichnet nach einem in Norrland (Schweden, 62° n. Br.) gesammelten Exemplare.

a) Blüthenstand in natürlicher Grösse. Alle Theile mit Ausnahme der Früchtchen dicht gelbhaarig. Der Helm der violetten Blüthen ist nach vorn gebogen und schliesst unten und vorn mit einer sehr dünnen, nach oben gebogenen Spitze. Die Staubfäden sind gelb.

b) Das in verkleinertem Massstabe gezeichnete Blatt ist von dunkelgrüner Farbe und auf der Unterseite borstenhaarig.

Fig. 2. Aconitum septentrionale Koelle f. lutescens Wahlenberg, gezeichnet nach einem in Lappland (Schweden, 67° 20′ n. Br.) gesammelten Exemplare.

a) Blatt in verkleinertem Massstabe, sehr hellgrün und haarig.

b) Blüthe, in allen Theilen mit der von Aconitum septentrionale übereinstimmend, nur nicht in der Farbe, welche dort violett, hier aber gelb ist. Die Staubfäden sind gelb.

c) Dieselbe Blüthe, im Durchschnitt. Der Helm ist eng; Sporn der Nectarien kurz, einfach eingerollt.

d) Die vordere, dünne, abgeplattete und abgestumpfte Helmspitze, vergrössert.

e) Die drei von einander divergirenden glatten Fruchtbälge.

Fig. 3. Aconitum Lycoctonum Willdenow, gezeichnet nach einem in der Schweiz eingesammelten Exemplare.

a) Verkleinertes, hellgrünes, vollständig glattes, tief gekeiltes Blatt.

b) Blüthe in natürlicher Grösse. Diese nebst Blumenschaft und Stengel vollständig glatt. Der Helm ist nicht gebogen, sondern gerade und schliesst vorn mit einem stets nach unten gebogenen Schnabel.

c) Dieselbe Blüthe im Durchschnitt. Der Kelchhelm hat einen grösseren Umfang als in Fig. 2c; die Nectarien sind breiter als dort, der Sporn derselben länger als dort und spiralig eingerollt.

d) Der vordere, dicke, rinnenförmige, sehr spitze Helmschnabel, vergrössert.

e) Die drei nicht divergirenden Fruchtbälge.

Fig. 4. Aconitum septentrionale Koelle f. versicolor Rosendahl, gezeichnet nach einem in Lappland (Schweden, 67° 20′ n. Br.) eingesammelten Exemplare. Beide Figuren in natürlicher Grösse.

a) Die Blüthe von aussen, sehr gross, dreifarbig.

b) Die Blüthe im Längsschnitt. Man sieht die dunkelblauvioletten Nectarien und Staubfäden.

Die Erklärung zu **Tafel I—IV** findet sich auf S. 296—300.



A. Ekblom pinx.

Lith. Anst. v. A. Eckstein, Stuttgart.

Fig. 1 Ac. septentrionale Koelle. Fig. 2 Ac. septentrionale f. lutescents W.g.
Fig. 3 Ac. Lycoctonum Willd. Fig. 4 Ac. septentrionale f. versicolor Rhl.


ROYAL COLLEGE O
OF ENGLAND
31 MAY 95
LIBRARY